Zum Geltungsbereich der 1,2-Dihydroisochinolin-Umlagerung

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Naturwissenschaften
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

HANS-DIETER HOLTJE

aus

Bad Lauterberg / Harz

Saarbrücken 1969

Zum Geltungsbereich der 1,2-Dihydroisochinolin-Umlagerung

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung des akademischen Grades
eines Doktors der Naturwissenschaften
der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität des Saarlandes

vorgelegt von

HANS-DIETER HÖLTJE

aus

Bad Lauterberg / Harz

Saarbrücken 1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Tag der mündl. Prüfung : 9. Mai 1969
Dekan : Prof. Dr. H.-D. Dietze
Berichterstatter : Prof. Dr. J. Knabe
Mitberichterstatter : Prof. Dr. B. Eistert

Die vorliegende Arbeit wurde von November 1966 bis Januar 1969 unter Anleitung von Herrn Professor Dr. J. Knabe, Direktor des Instituts für Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes, Saarbrücken, ausgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer,

Herrn Professor Dr. J. Knabe,

danke ich herzlich für die Zuweisung des Themas und besonders für die mir stets erwiesene vielseitige Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit.

Dem Direktor des Institutes für Organische Chemie an der Universität des Saarlandes, Herrn Professor Dr. B. Eistert, sind wir für die freundliche Aufnahme als Gäste in seinem Institut zu großem Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

Seite

1. Einleitung 1

2. Problemstellung der Arbeit 6

3. Synthese der Ausgangs- und Vergleichssubstanzen 6

3.1. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-cinnamyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-perchlorat (24) 6

3.2. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-styryl-isochinolinium-jodid (41) 9

3.3. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-allyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-perchlorat (47) .. 14

4. Herstellung der 1,2-Dihydroisochinoline und Behandlung mit 1 n HCl 15

4.1. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-cinnamyl-1,2-dihydroisochinolin (50) 15

4.2. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-styryl-1,2-dihydroisochinolin (59) 20

4.3. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-allyl-1,2-dihydroisochinolin (46) 26

5. Zusammenfassung 29

6. Beschreibung der Versuche 31

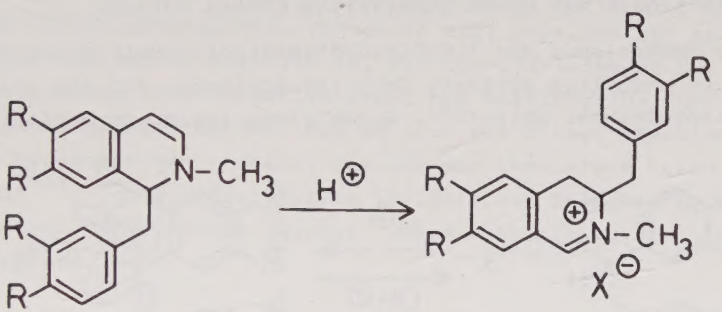
7. Alphabetisches Literaturverzeichnis 53

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542713_0025

1. Einleitung

Die 1,2-Dihydroisochinolin-Umlagerung wurde 1963 von Knabe und Kubitz[1] am 2-Methyl-1,2-dihydro-papaverin (1) aufgefunden. Unter Einfluß verdünnter Säuren wandert der Dimethoxybenzyl-Rest aus der 1- in die 3-Position unter gleichzeitiger Verschiebung der Doppelbindung im Heterozyklus von der 3,4- in die 1,2-



(1) (2)

R = OCH_3

Stellung, so daß das 3,4-Dihydroisochinoliniumsalz (2) entsteht.

In der Folgezeit wurde diese neue Umlagerungsreaktion von Knabe und Mitarbeitern systematisch untersucht, um ihren Geltungsbereich abzustecken. Dabei stellte sich heraus, daß Substituenten im 1-Benzylrest keinen entscheidenden Einfluß auf den Ablauf der Umlagerung haben[2)3)]. Die beiden Methoxylgruppen in 6- und 7-Stellung am Isochinolinsystem erleichtern die Umlagerung[3)], doch läuft sie auch bei Fehlen eines oder beider Methoxylsubstituenten

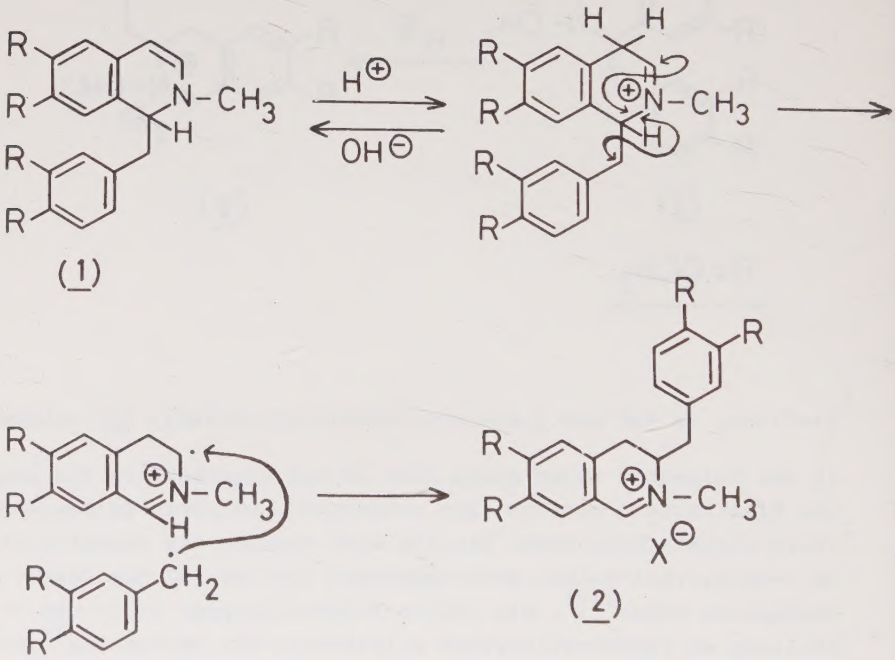
1) J. Knabe, J. Kubitz u. N. Ruppenthal, Angew.Chem. 75, 981 (1963); Angew.Chem.Internat.Edit. 2, 689 (1963); J. Knabe u. J. Kubitz, Arch.Pharmaz. 297, 129 (1964).

2) J. Knabe u. N. Ruppenthal, Naturwissenschaften 51, 482 (1964); Arch.Pharmaz. 299, 159 (1966).

3) K. Sierocks, Dissertation Saarbrücken 1968.

ab. Wird der Stickstoff statt mit einer Methylgruppe oder das C-Atom 4 statt mit Wasserstoff mit raumfüllenderen Substituenten besetzt[4)5)], z.B. mit einer Isopropyl- oder Benzyl-Gruppe, so ist die Umlagerung deutlich erschwert, und durch die sterische Abschirmung der 3-Stellung durch Nachbarsubstituenten sinkt die Ausbeute an Umlagerungsprodukt stark ab. Ist die 3-Stellung selbst durch einen aliphatischen oder aromatischen Substituenten belegt[4)], so bleibt die Umlagerungsreaktion ganz aus. In diesem Fall erhält man nicht umgesetztes Enamin zurück.

Der Mechanismus der 1,2-Dihydroisochinolin-Umlagerung ist noch nicht endgültig geklärt, doch ist bewiesen, daß die Umlagerung intermolekular abläuft[6)]. Gegen einen ionischen Verlauf spricht



(1) (2)

4) W. Krause, Dissertation Saarbrücken 1969.

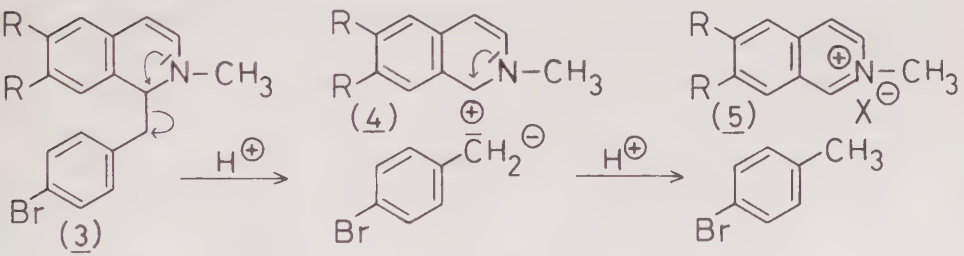
5) H. Powilleit, Dissertation Saarbrücken 1969.

6) J. Knabe u. K. Detering, Chem.Ber. 99, 2873 (1966).

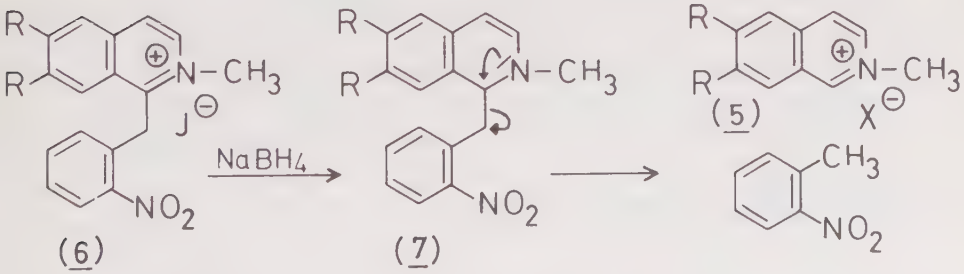
die Tatsache, daß elektronenziehende Substituenten im 1-Benzylrest[3] keinen entscheidenden Einfluß auf die Ausbeute an Umlagerungsprodukt haben. Neueste Ergebnisse[5] weisen auf einen radikalischen Verlauf hin, der wie oben dargestellt formuliert werden kann.

Messungen der Elektronenspinresonanz haben bisher allerdings noch nicht zu eindeutigen Ergebnissen geführt.

Neben der 1,2-Dihydroisochinolin-Umlagerung läuft in fast allen bisher untersuchten Fällen in mehr oder weniger großem Umfang eine zweite Reaktion ab, die zur Eliminierung des C-1-Substituenten unter Aromatisierung des Heterozyklus führt[3)4)5)]. Es konnte gezeigt werden, daß es sich bei dieser Reaktion um eine Nebenreaktion handelt, die aus der Enaminform heraus erfolgt[3)4)]. Im Gegensatz hierzu verläuft die Umlagerung, wie im oberen Formelschema gezeigt, wahrscheinlich aus der Immoniumform.



Der Benzylrest wird bei der Eliminierung als Anion abgelöst, das sich unter Aufnahme eines Protons stabilisiert.
Einen analogen Mechanismus formuliert Neumeyer[7] für eine Eli-



7) J.L. Neumeyer, J.org.Chemistry 33, 2890 (1968).

minierungsreaktion, die bei der Natriumborhydridreduktion von 2-Methyl-1-(2'-nitro-benzyl)-isochinoliniumjodid (6) auftritt. In der ersten Stufe entsteht das 1,2-Dihydroisochinolin (7), das dann unter Eliminierung des Nitrobenzylrestes und Aromatisierung des Heterozyklus weiterreagiert. Diese Eliminierungsreaktion tritt nur dann auf, wenn durch Resonanz eine gewisse Stabilität des abgelösten Anions gesichert ist.

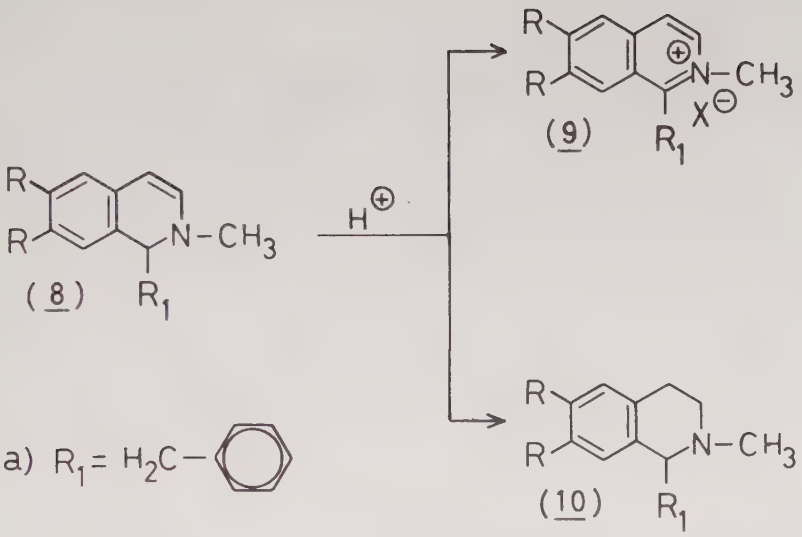
Auch die neben der 1,2-Dihydroisochinolin-Umlagerung auftretende Eliminierungsreaktion verläuft in größerem Umfang, wenn das austretende Anion resonanzstabilisiert ist.
Die Tatsache, daß bei 3-substituierten 1,2-Dihydroisochinolinen, die wie oben erwähnt, nicht die 1,2-Dihydroisochinolin-Umlagerung geben, der Anteil an Eliminierungsreaktion größenordnungsmäßig gleich bleibt gegenüber Verbindungen, die die Umlagerung zeigen, beweist, daß es sich bei der Eliminierungsreaktion um eine selbständige Reaktion handelt. Es kann deshalb aus dem Mechanismus dieser Reaktion nicht auf den Mechanismus der Umlagerungsreaktion geschlossen werden.

Nach den bisherigen Befunden läuft die 1,2-Dihydroisochinolin-Umlagerung immer dann ab, wenn sich in 1-Stellung eine Benzylgruppe befindet. Wird der Benzylrest durch eine Phenylgruppe oder einen aliphatischen Rest ersetzt[2], so kommt es bei Säurebehandlung der 1,2-Dihydroisochinoline durch Disproportionierung zur Bildung der entsprechenden Isochinoliniumsalze (9b-e) und der 1,2,3,4-Tetrahydroisochinoline (10b-e), eine Reaktion, die schon Grewe und Mitarbeiter[8] vor einigen Jahren postuliert, aber nicht experimentell nachgewiesen haben.

Der Grund für das Ausbleiben der Umlagerungsreaktion bei (8b-e) könnte darin liegen, daß Methyl-, n-Butyl- und Phenyläthyl-Reste keine mesomeriestabilisierten Radikale bilden können, da ihnen die Möglichkeit zur Delokalisierung des ungepaarten Elektrons über π-Elektronenorbitale fehlt und daß offenbar auch die

---

8) R. Grewe, W. Krüger u. E. Vangermain, Chem.Ber. 97, 119 (1964).



a) $R_1 = H_2C-$

b) $R_1 = CH_3$

c) $R_1 = CH_2-CH_2-CH_2-CH_3$

d) $R_1 =$

e) $R_1 = (CH_2)_2-$

Bildungstendenz eines Phenylradikals nicht groß genug ist, daß die Umlagerung abläuft.

2. Problemstellung der Arbeit

Um die Richtigkeit dieser Überlegungen zu stützen, sollten 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-cinnamyl- und -1-styryl-1,2-dihydroisochinolin auf ihr Verhalten gegen verdünnte Säuren untersucht werden. Aufgrund des Vinylogie-Prinzips müßte die 1-Cinnamyl-Verbindung (50) wie das 1-Benzyl-1,2-dihydroisochinolin (8a) und die 1-Styryl-Verbindung (59) wie das 1-Phenyl-1,2-dihydroisochinolin (8d) reagieren, so daß also bei (50) Umlagerung, bei (59) dagegen Disproportionierung erfolgen sollte.

Weiter sollte geklärt werden, ob auch tertiäre 1,2-Dihydroisochinoline mit aliphatischen C-1-Substituenten zur Umlagerung befähigt sind, wenn sie wie der Benzylrest mesomeriestabilisierte Radikale bilden können. Hierzu sollte 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-allyl-1,2-dihydroisochinolin (46) synthetisiert und mit verdünnter Salzsäure behandelt werden.

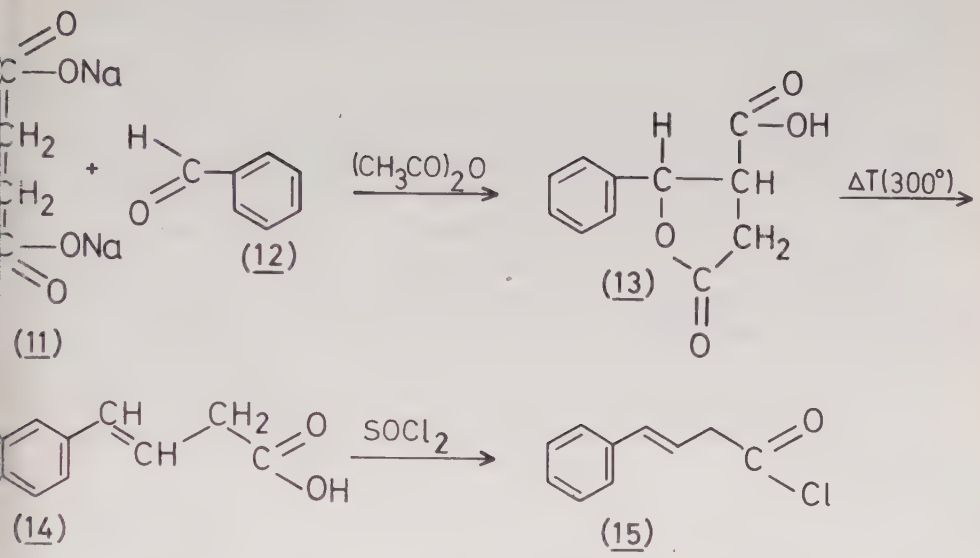
3. Synthese der Ausgangs- und Vergleichssubstanzen

3.1. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-cinnamyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-perchlorat (24).

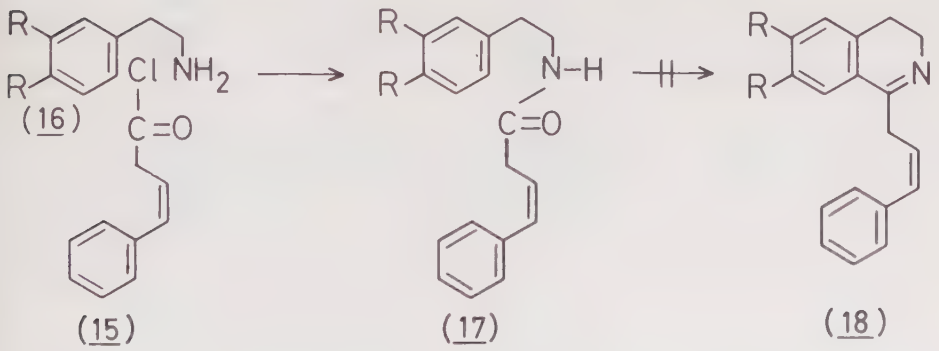
6,7-Dimethoxy-1-cinnamyl-3,4-dihydroisochinolin (18) sollte nach Bischler-Napieralski[9] aus dem Amid (17) synthetisiert werden. Ein Ausgangsprodukt für die Synthese dieses Amids ist die Styrylessigsäure (14), die in einer Perkin'schen Synthese nach Jayme und Fittig[10] aus Natriumsuccinat (11) und Benzaldehyd (12) unter Essigsäureanhydridkatalyse hergestellt wurde. In der ersten Stufe entsteht Phenylparaconsäure (13), die beim Erhitzen auf 300° unter Decarboxylieren und Öffnung des Lactonringes in Styrylessigsäure (14) übergeht. Durch Umsetzung mit

9) A. Bischler u. E. Napieralski, Ber.dtsch.chem.Ges. 26, 1903 (1893).

10) H.W. Jayme u. R. Fittig, Liebigs Ann.Chem. 216, 113 (1883).



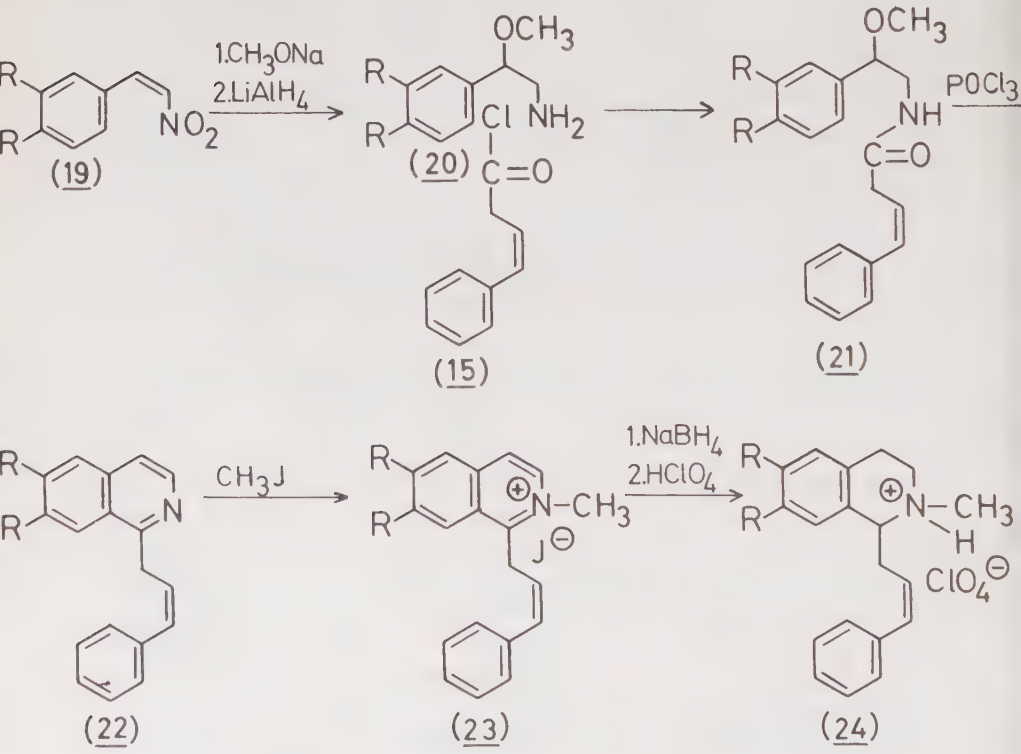
Thionylchlorid konnte daraus Styrylessigsäurechlorid (15)[11] erhalten werden, das mit Homoveratrylamin zum Amid (17) kondensiert wurde. Der anschließende Ringschluß mit Phosphoroxidtrichlorid zu (18) gelang jedoch leider nicht. Es wurde nur ein undefinierbares Öl erhalten, das im UV-Bereich kein 3,4-Dihydroisochinolinspektrum gab und nicht in ein definiertes Produkt überführt werden



11) R.P. Lindstead u. L.T.D. Williams, J.chem.Soc. (London) 1926, 2741.

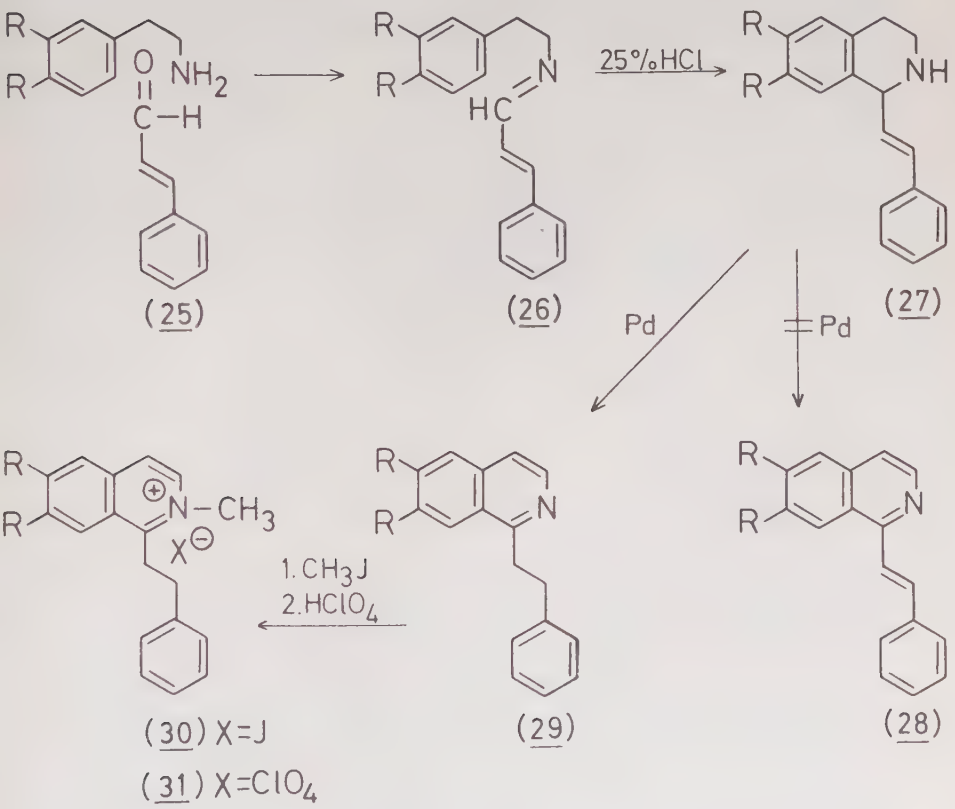
konnte.

Styrylessigsäurechlorid (15) wurde deshalb statt mit Homoveratrylamin mit dem Methoxy-Homoveratrylamin (20) zum Amid (21) umgesetzt. (20) wurde aus dem Nitrostyrol (19) durch Umsetzung mit Natriummethylat und anschließende Lithiumaluminiumhydridreduktion hergestellt. Das Amid (21) lieferte beim Ringschluß mit Phosphoroxidtrichlorid direkt das 1-Cinnamyl-isochinolin (22), das zum Isochinoliniumjodid (23) quaternisiert wurde. Durch Natriumborhydridreduktion von (23) und anschließende Umsetzung mit Perchlorsäure konnte das 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-cinnamyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-perchlorat (24) hergestellt werden.



3.2. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-styryl-isochinolinium-jodid (41).

Das 1-Styryl-isochinolin (28) sollte in einer Pictet-Spengler-Synthese nach einer allgemeinen Vorschrift von Weinbach und Hartung[12] über das Tetrahydroisochinolin (27) und anschließende Dehydrierung mit Palladiummohr[13] hergestellt werden.



Bei der Kondensation von Homoveratrylamin mit Zimtaldehyd entstand das Azomethin (26), welches mit Salzsäure zum Tetrahydro-

12) E.C. Weinbach u. W.H. Hartung, J.org.Chemistry 15, 676 (1950).

13) R. Willstätter u. E. Waldschmitz-Leitz, Ber.dtsch.chem.Ges. 54, 123 (1921).

isochinolin (27) zyklisiert wurde. Die anschließende Dehydrierung mit Palladiummohr[13] führte jedoch nicht zum gewünschten 1-Styryl-isochinolin (28), sondern zum 1-Phenyläthyl-isochinolin (29), das in das Immoniumperchlorat (31) verwandelt und durch Vergleich der Schmelzpunkte, UV- und IR-Spektren (Abb.1) mit auf anderem Wege hergestellten 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(2'-phenyläthyl)-isochinolinium-perchlorat identifiziert wurde.

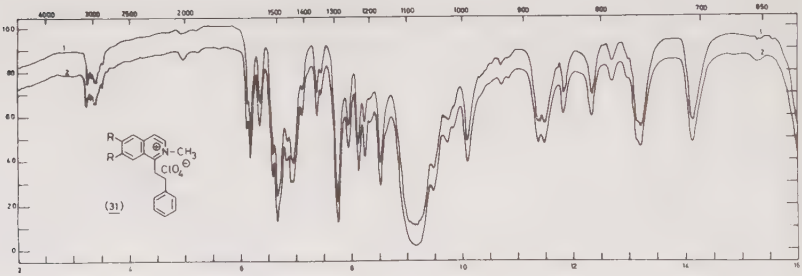
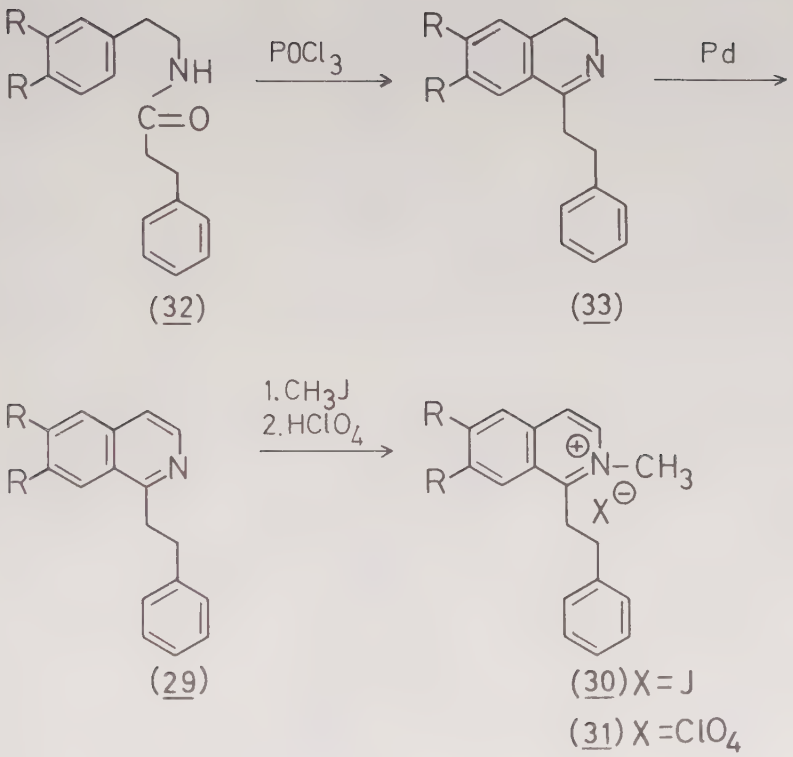


Abb. 1 : 1 (31) aus (29); 2 (31) aus (27)

Das Isochinolinium-perchlorat (31) wurde aus Hydrozimtsäure und Homoveratrylamin über das Amid (32), wie im Formelschema S.11 dargestellt, synthetisiert.

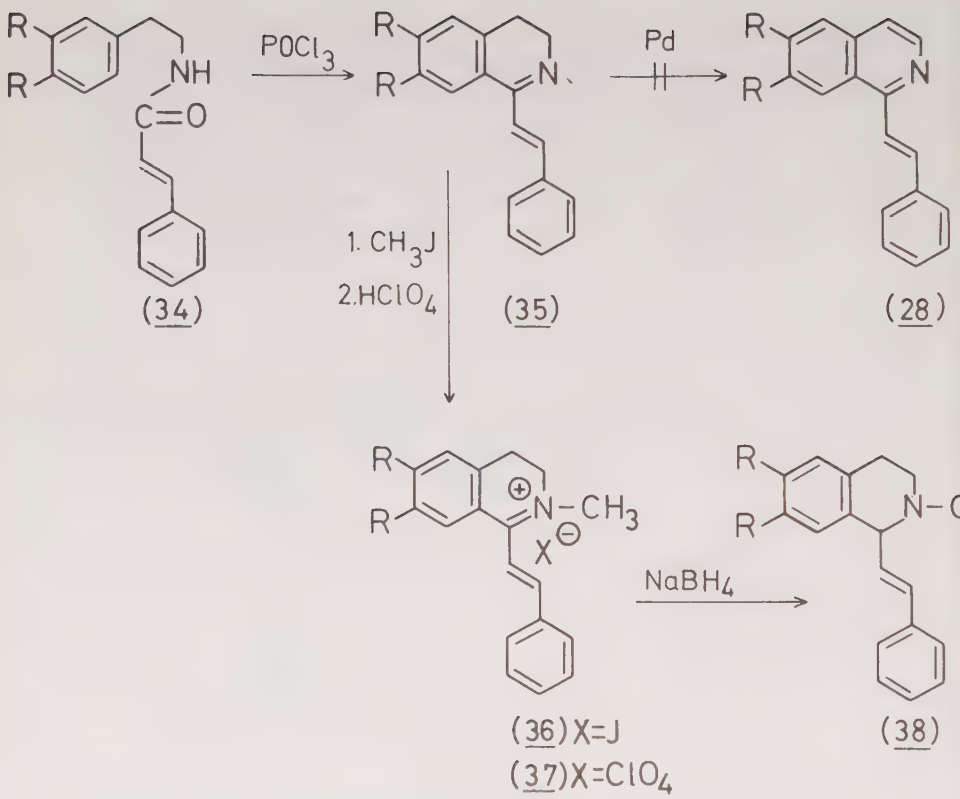
Offensichtlich wurde durch den im Verlauf der Dehydrierung von (27) abgespaltenen Wasserstoff die Styryldoppelbindung hydriert. Dieser Vorgang ist einer Reaktion vergleichbar, die von Akabori[14] beschrieben wurde: Bei der katalytischen Dehydrierung von Hydrohydrastinin zu Dehydrastiniumsalz mit Palladium/Kohle dient Maleinsäure für den abgespaltenen Wasserstoff als Akzeptor.

14) S. Akabori u. K. Saito, Proc.Imp.Acad. Tokyo 6, 236 (1930).



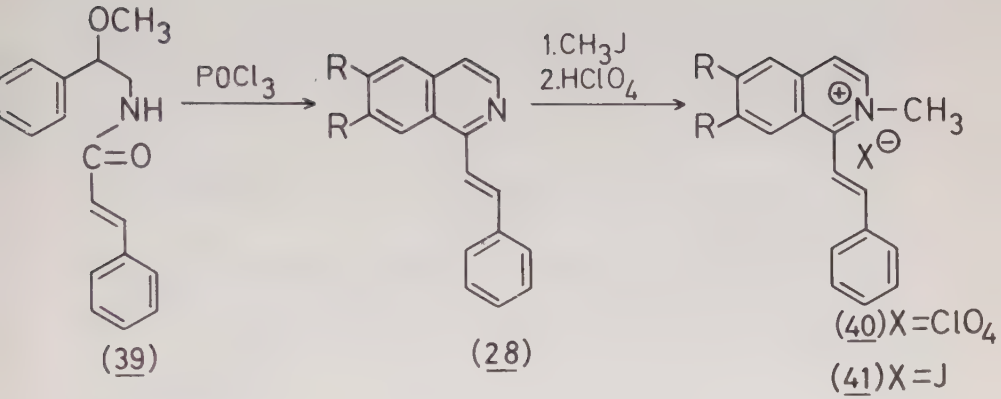
Auch beim Versuch der katalytischen Aromatisierung des 3,4-Dihydroisochinolins (35) wurde (29) erhalten.

(35) wurde aus dem Amid (34), das aus Homoveratrylamin und Zimtsäurechlorid zugänglich ist, synthetisiert. Aus dem 3,4-Dihydroisochinolin (35) konnte über das Immoniumjodid (36) durch Natriumborhydridreduktion das später als Vergleichssubstanz benötigte 1,2,3,4-Tetrahydroisochinolin (38) hergestellt werden.



Da das 1-Styryl-isochinolin (28) durch Dehydrierung von (27) bzw. (35) nicht erhalten werden konnte, mußte eine Herstellungsmethode angewendet werden, die beim Ringschluß direkt zum Aromaten führt. Dazu wurde das Amin (20) mit Zimtsäurechlorid zum Amid (39) umgesetzt, das beim Ringschluß nach Bischler-Napieralki[9] in mäßiger Ausbeute direkt 6,7-Dimethoxy-1-styryl-isochinolin (28) ergab.

Im UV-Spektrum (Abb. 2) zeigt (28) gegenüber dem 1-Cinnamyl-isochinolin (22) eine starke bathochrome Verschiebung der Maxim



(39) (28) (40) X = ClO_4 (41) X = J

(Max. bei 355 nm), was durch die Konjugation des Benzolringes mit dem Isochinolinsystem erklärt werden kann.

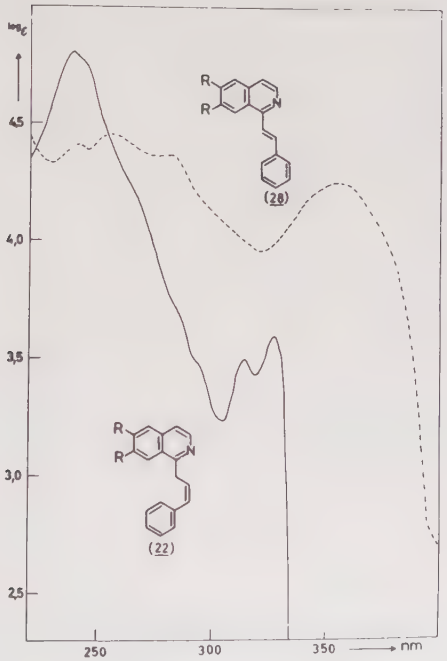
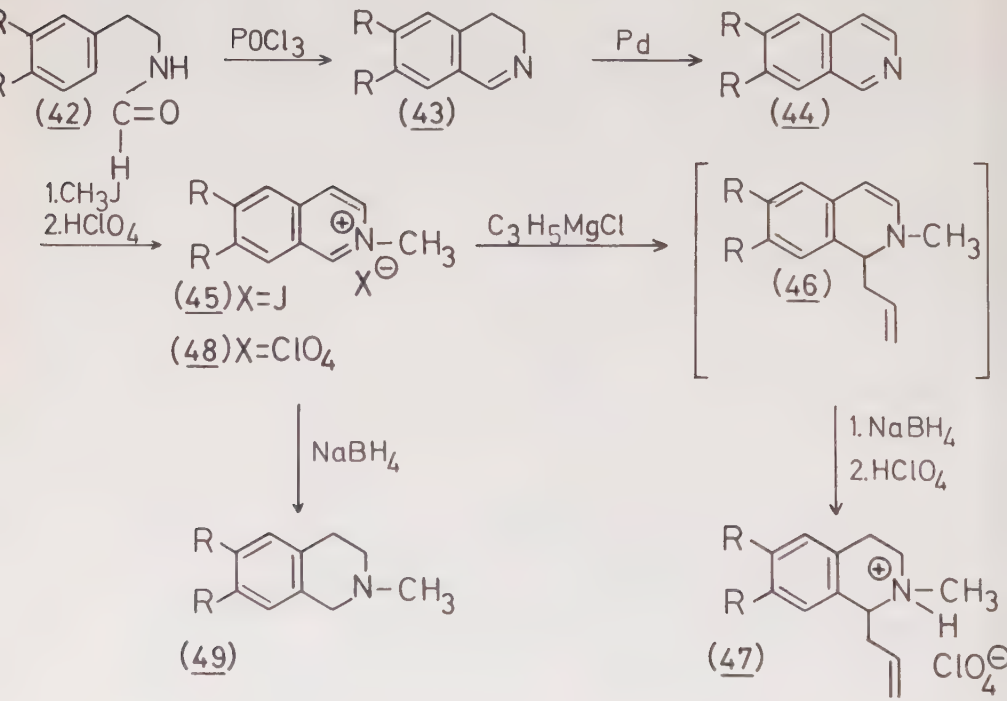


Abb. 2

Quaternisierung von (28) mit Methyljodid führte zum Immoniumjodid (41), das durch Umsetzung mit Perchlorsäure das Perchlorat (40) ergab. Durch Natriumborhydridreduktion konnte daraus das tertiäre Amin (38) hergestellt werden.

3.3. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-allyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-perchlorat (47).

Das Tetrahydroisochinolin (47) wurde durch Natriumborhydridreduktion aus dem 1,2-Dihydroisochinolin (46), das durch



Grignardierung von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-isochinolinium-jodid (45) mit Allylmagnesiumchlorid[15] zugänglich war, und anschließende Umsetzung mit Perchlorsäure hergestellt.

15) M.S. Kharash u. C.F. Fuchs, J.org.Chemistry 9, 359 (1944).

Das Immoniumjodid (45) konnte über die N-Formylverbindung (42), die durch Kondensation von Homoveratrylamin und Ameisensäure nach Whaley und Meadow[16] entstand, Ringschluß mit Phosphoroxidtrichlorid zu (43), Dehydrierung mit Palladiummohr[13] und Quaternisierung der Isochinolinbase (44) mit Methyljodid erhalten werden.

4. Herstellung der 1,2-Dihydroisochinoline und Behandlung mit 1 n HCl.

4.1. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-cinnamyl-1,2-dihydroisochinolin (50).

Da die Ausbeute an 1-Cinnamyl-isochinolin (22) beim Ringschluß aus (21) nur sehr schlecht war, wurde (50) nicht durch Lithiumaluminiumhydridreduktion nach Schmid und Karrer[17] aus dem Immoniumjodid (23) hergestellt, sondern durch Grignardierung von (45) mit Cinnamylmagnesiumchlorid[18].

Die ätherische Lösung des Grignardierungsproduktes reduzierte in der Kälte neutrale methanolische Silbernitratlösung spontan, eine Reaktion, die von Schmid und Karrer[17] als typisch für 1,2-Dihydroisochinoline erkannt worden ist. Das UV-Spektrum der mit Methanol verdünnten Lösung zeigte eine Schulter bei 250 nm und Maxima bei 285 und 330 nm (Abb. 3).

Die durch Filtration über bas. Aluminiumoxid gereinigte ätherische Lösung von (50) wurde mit 1 n HCl ausgeschüttelt. Dabei färbte sich die zunächst hellgelbe saure Lösung nach wenigen Sekunden intensiv rotviolett; die Färbung ging nach einigen Minuten in Gelb über und die Lösung fluoreszierte gelbgrün. Das UV-Spektrum (Abb. 3) hatte Maxima bei 248, 311 und 371 nm, was darauf hinwies, daß bereits Umlagerung zum 3,4-Dihydroisochinoliniumsalz eingetreten war. Um die Reaktion zu vervollständigen

16) W.M. Whaley u. M. Meadow, J.chem.Soc. (London) 1953, 1067.
17) H. Schmid u. P. Karrer, Helv.chim.Acta 32, 960 (1949).
18) H. Gilman u. S.A. Harris, J.Amer.chem.Soc. 53, 3541 (1931).

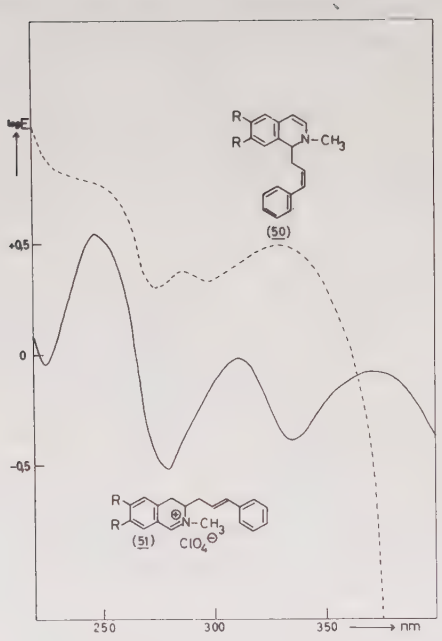


Abb. 3

wurde noch eine Stunde im Wasserbad (Badtemperatur 80°) erwärmt, wobei sich aber das UV-Spektrum der sauren Lösung nicht mehr veränderte. Nach dem Abkühlen wurde die saure Lösung nach dem im folgenden Schema dargestellten Weg aufgearbeitet :

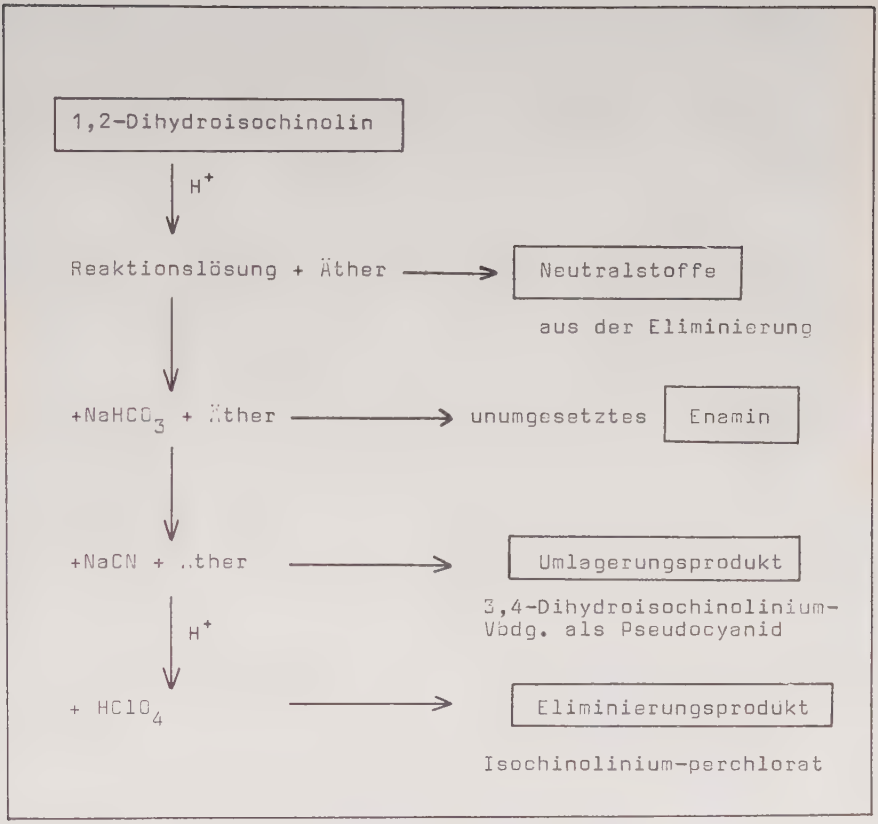
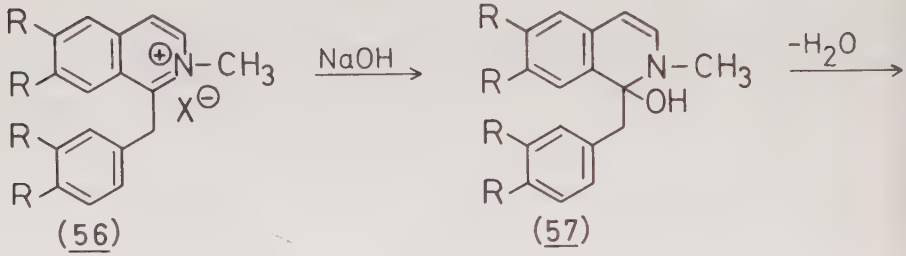


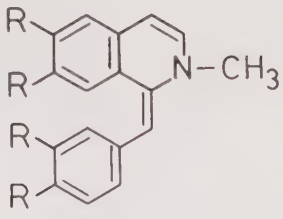
Abb. 4

Dabei wurde 10% unumgesetztes Enamin (50) aufgefunden. Mit konz. Natriumcyanidlösung fiel aus der wässrigen Phase das "Pseudocyanid" (52). Es kristallisierte aus Äthanol in prismatischen farblosen Nadeln vom Schmp. 99-100° und löste sich in verdünnter Salzsäure mit intensiv gelber Farbe und starker gelbgrüner Fluoreszenz. Aus der sauren Lösung wurde mit Perchlorsäure (51) gefällt, das aus Methanol in sechseckigen Plättchen vom Schmp. 129-130° kristallisierte. Sein UV-Spektrum zeigt den für 3,4-Dihydroisochinoliniumsalze charakteristischen Verlauf mit Maxima bei 240, 311 und 371 nm (Abb. 3). Mit Kalilauge fiel aus der wässrigen Lösung von (51) ein weißer Nieder-

schlag, ein Beweis dafür, daß sich der Cinnamylrest nicht mehr am C 1 befindet. Denn bei der Behandlung von (23) mit Kalilauge trat analog der Isobasenreaktion[19] von N-methyliertem Papaverin eine mit Äther ausschüttelbare intensiv gelbe Fällung auf.



(56) (57)



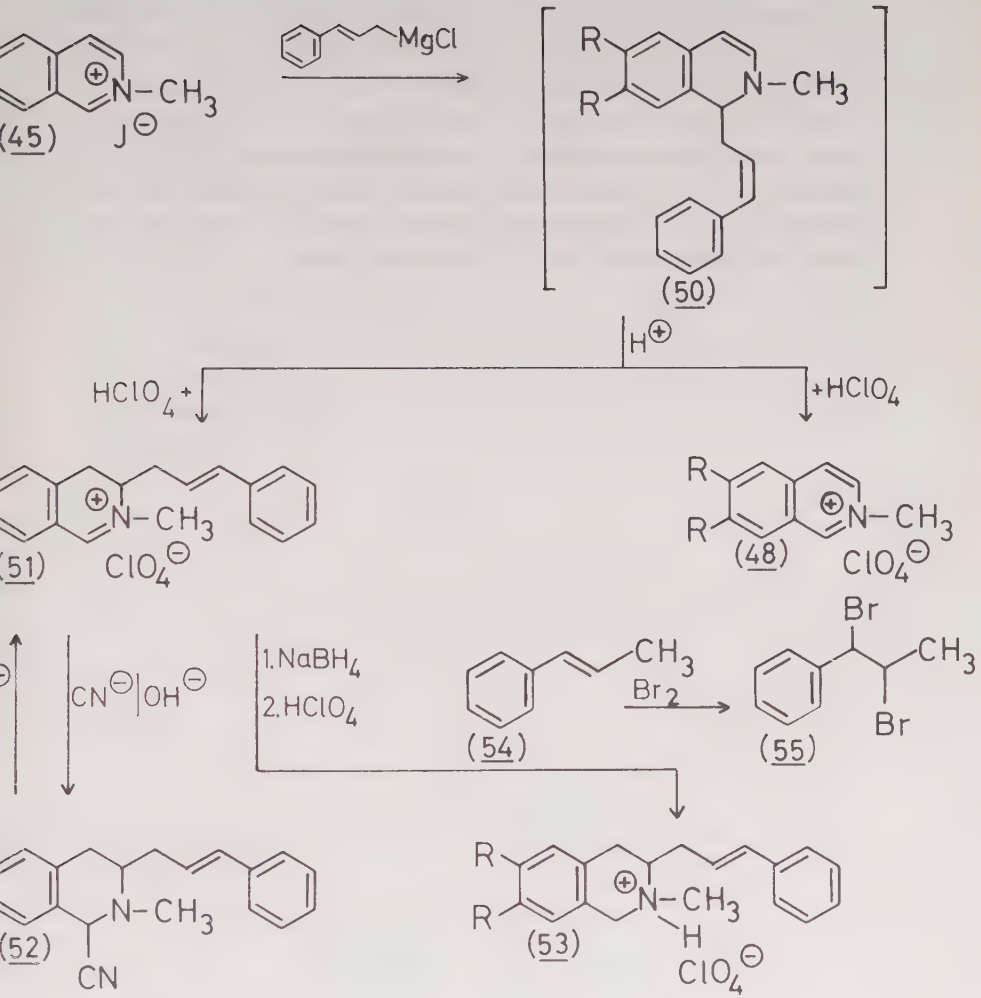
(58)

Gelbgefärbte Isobase

Der Vergleich des aus (51) durch Natriumborhydridreduktion und anschließende Umsetzung mit Perchlorsäure synthetisierten Tetrahydroisochinolin-perchlorates (53) (Schmp. 88-90°), mit dem aus (23) auf die gleiche Weise hergestellten 1-Cinnamyl-tetrahydroisochinolin-perchlorat (24) (Schmp. 99-100°) ergab, daß beide Verbindungen isomer, aber nicht identisch sind. Der Mischschmp. von (53) mit (24) zeigte eine deutliche Depression und die IR-Spektren beider Verbindungen sind unterschiedlich.

Aus diesen Ergebnissen konnte analog den bisher beschriebenen 1,2-Dihydroisochinolin-Umlagerungen auf eine Wanderung des Cinnamylrestes von der 1- in die 3-Position geschlossen werden. Die Ausbeute an Umlagerungsprodukt betrug etwa 80%, berechnet auf eingesetztes Enamin.

19) H. Decker u. O. Klauser, Ber.dtsch.chem.Ges. 37, 525 (1904).



Aus der Mutterlösung der Cyanidfällung ließ sich auf dem im Schema (Abb. 4, S. 17) angegebenen Weg ein Perchlorat gewinnen, dessen UV-Spektrum mit dem von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-isochinolinium-perchlorat (Abb. 5) kongruent war. Durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum konnte die Identität bewiesen werden.

In der Neutralstoffphase fiel ein aromatisch nach Hyazinthen riechendes Öl an, das durch Umsetzung mit Brom in das α,ß-Dibrompropylbenzol (55)[20] überführt und damit als 1-Phenylpropen-(1) (54) identifiziert wurde.

Damit ist bewiesen, daß bei Säurebehandlung von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-cinnamyl-1,2-dihydroisochinolin (50) neben der Umlagerung auch Eliminierung des C 1-Restes unter Aromatisierung des Heterozyklus eintritt. Die Eliminierungsrate betrug 10%, berechnet auf eingesetztes Enamin.

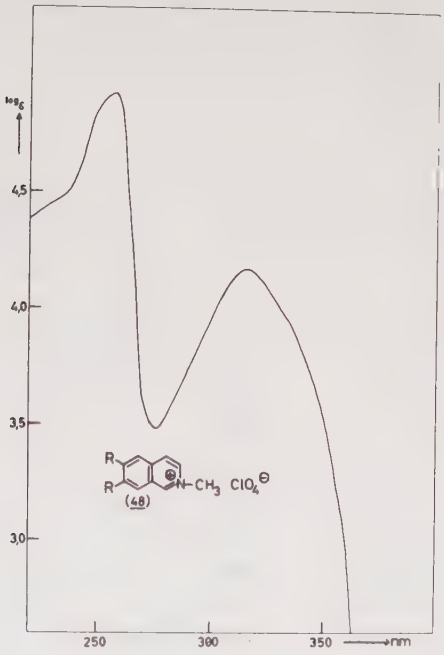


Abb. 5

4.2. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-styryl-1,2-dihydroisochinolin (59).

Das Immoniumjodid (41) wurde nach Schmid und Karrer[17] mit Lithiumaluminiumhydrid in abs. Äther zum Dihydroisochinolin

20) J. Rügheimer, Liebigs Ann.Chem. 172, 131 (1839).

(59) reduziert. Gaylord[21] referiert zahlreiche Beispiele, in denen olefinische Doppelbindungen, die in Konjugation zu aromatischen Systemen funktionelle Gruppen tragen, unter Normalbedingungen von Lithiumaluminiumhydrid verhältnismäßig leicht angegriffen werden. So wird z.B. Zimtaldehyd bei 25-30° leicht zu Dihydrozimtalkohol hydriert, während zwischen 0-10° nur die Aldehydgruppe hydriert wird und die Doppelbindung erhalten bleibt[22]. Um eine Hydrierung der Styryldoppelbindung zu vermeiden, mußte daher unter Eiskühlung reduziert werden. Die Reaktionszeit verlängerte sich dadurch auf 30 Stunden.

Die entstandene 1,2-Dihydrobase (59) konnte durch das typische UV-Spektrum (Abb. 6) mit einem Maximum bei 325 nm und die Reduktionsprobe mit methanolischer Silbernitratlösung identifiziert werden.

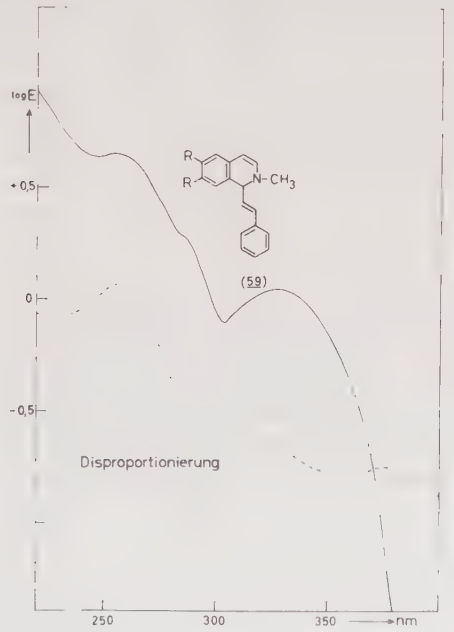
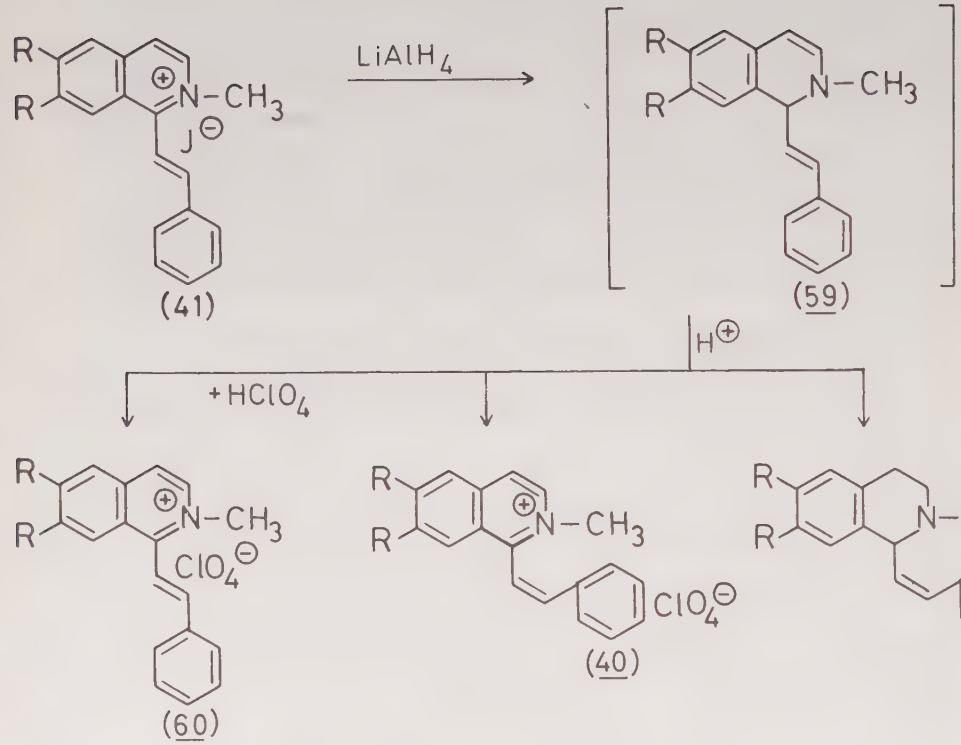


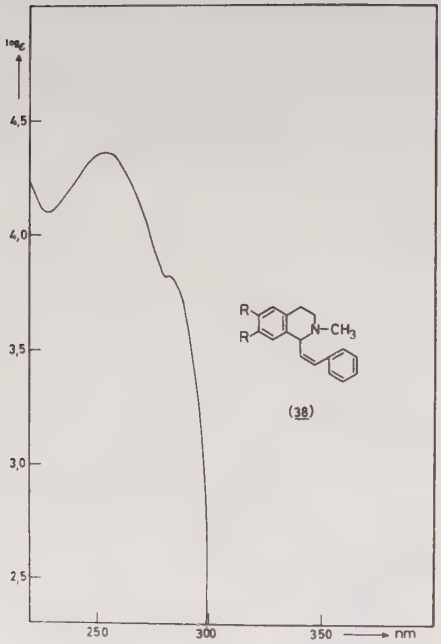
Abb. 6

21) N.G. Gaylord, Reduction with complex metal hydrides, Interscience Publishers LTD, London 1956, p. 931.

22) F.A. Hochstein u. W.G. Brown, J.Amer.chem.Soc. 70, 3484 (1948).



Die ätherische Lösung von (59) wurde mit 1 n HCl ausgeschüttelt und die gelbgefärbte Lösung eine Stunde im Wasserbad (Badtemperatur 90°) erwärmt. Nach dem Erkalten wurde die saure Lösung von harzigen Rückständen befreit. Das UV-Spektru (Abb. 6) zeigte ein Maximum verhältnismäßig hoher Extinktion bei 255 nm und zwei niedrige bei 315 und 365 nm. Dieser Verlauf des Spektrums läßt den Schluß zu, daß es sich um eine Mischung aus Tetrahydroisochinolin und Isochinoliniumsalz handelt. Der ölige Rückstand der Natriumhydrogenkarbonatphase lieferte nach Reinigung über präparative Schichtchromatographie und Umkristallisation aus Methanol eine Base, deren Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum mit der 1-Styryl-tetrahydroisochinolinbase (38) übereinstimmte. UV-Spek trum Abb. 7.



(38)

Abb. 7

Aus der wässrigen Phase wurde ein Perchloratgemisch isoliert, das durch fraktionierte Kristallisation in zwei Substanzen getrennt werden konnte. Die Hauptmenge (60) (etwa 90%) kristallisierte in gelben Stäbchen vom Schmp. 174°; die nach Einengen der Mutterlösung anfallende zweite Substanz in hellgelben Nädelchen, die bei 204° schmolzen. Letztere erwies sich nach IR-, UV-Spektrum und Mischschmelzpunkt als mit authentischem 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-styryl-isochinoliniumperchlorat (40) identisch.

Ein Vergleich der UV-Spektren (Abb. 8) zeigte, daß die Maxima von (60) gegenüber (40) 6-17 nm bathochrom verschoben sind.

Die Extinktionen weisen keinen auffallenden Unterschied auf. Nach der Literatur zeigen die cis-trans-Isomere von 6,7-Dimethoxy-1-(2'-chlor-styryl)-isochinolin[23] im UV-Spektrum nur überraschend geringe Unterschiede in der Lage der Maxima und keine signifikanten Unterschiede in den Extinktionen; bei cis-trans-2-Styryl-chinolinverbindungen[24] sind dagegen die Maxima des trans-Isomere bis zu 75 nm bathochrom verschoben.

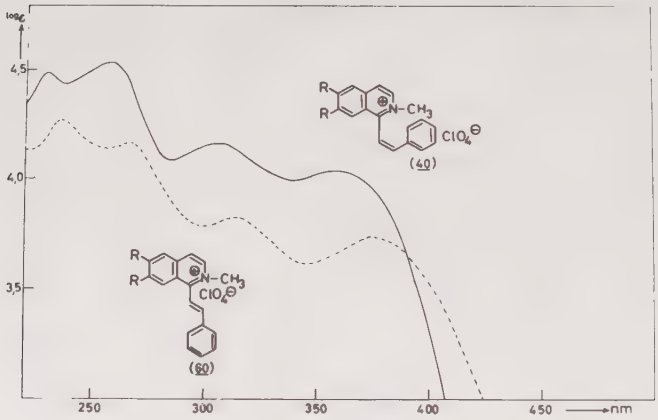


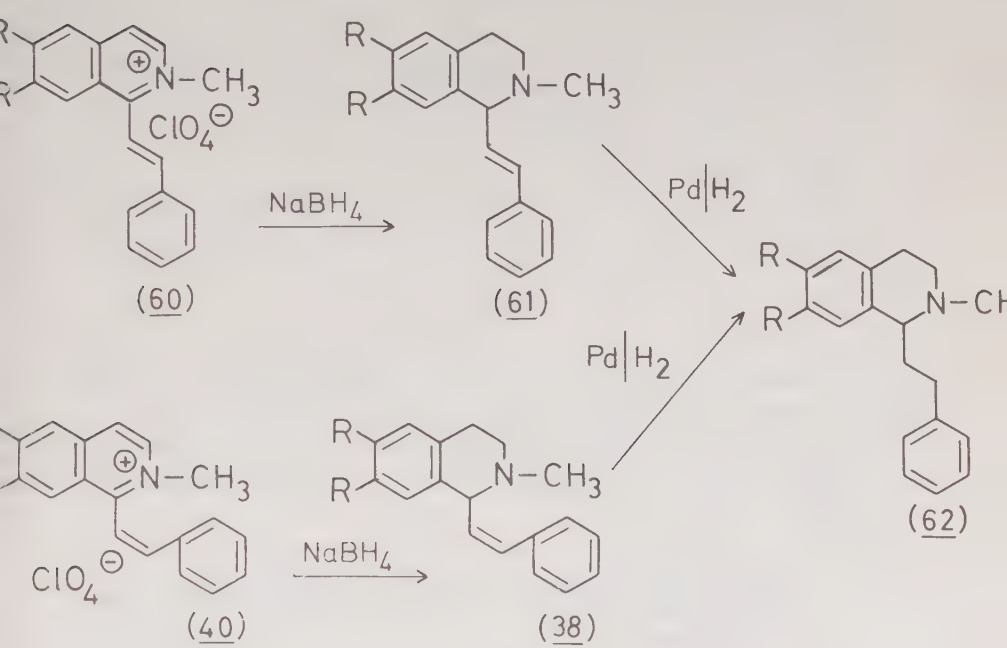
Abb. 8

Nachdem die Elementaranalyse für beide Substanzen übereinstimmende Werte erbracht hatte, lag die Vermutung nahe, daß es sich bei (60) und (40) um die cis-trans-Isomere des 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-styryl-isochinolinium-perchlorats handelt.

Der Beweis wurde durch Hydrierung des Heterozyklus mit Natriumborhydrid und anschließende katalytische Hydrierung der Styryldoppelbindung geführt; dabei entstand sowohl aus (60) als auch aus (40) 1-Phenyläthyl-tetrahydroisochinolin (62).

23) A. Fozard u. C.K. Bradsher, J.org.Chemistry 31, 3683 (1966).
24) L. Horwitz, J.Amer.chem.Soc. 77, 1687 (1955).

Die Identität mit aus (30) durch Natriumborhydridreduktion zugänglichen (62) wurde durch Schmelzpunkt, Mischschmelzpunkt und IR-Spektrum nachgewiesen.



Ein Vergleich der IR-Spektren der 1-Styryl-tetrahydroisochinoline (61) und (38) ergab, daß es sich bei (61) um die trans-Verbindung handeln muß. Im IR-Spektrum von (61) (Abb. 9) findet man die für trans-Äthylene[25)26)] charakteristische scharfe Bande bei 970 cm^{-1}, die im IR-Spektrum von (38) fehlt. Dies steht in guter Übereinstimmung mit der bathochromen Verschiebung der Maxima im UV-Spektrum von (60).

Bei der Einwirkung von 1 n HCl auf 1-Styryl-1,2-dihydroisochinolin (59) entstehen das Tetrahydroisochinolin (38) und

25) R.S. Rasmussen u. R.R. Brattain, J.chem.Physics 68, 283 (1945).

26) S.F.D. Orr, Spectrochim. Acta (London) 8, 218 (1956).

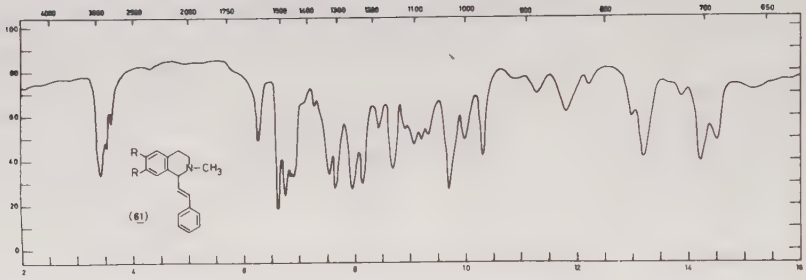


Abb. 9

die beiden aromatischen Substanzen (60) und (40) in annähernd gleichen Mengenverhältnissen, so daß es sich um eine Disproportionierung handeln dürfte wie sie früher bereits bei der entsprechenden 1-Phenylverbindung in unserem Arbeitskreis aufgefunden wurde.

4.3. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-allyl-1,2-dihydroisochinolin (46)[27a].

Das tertiäre Dihydroisochinolin (46) wurde wie schon erwähnt durch Umsetzung von Allylmagnesiumchlorid[15] mit dem Immoniumjodid (45) hergestellt. Die ätherische Lösung des Grignardierungsproduktes zeigte ein typisches 1,2-Dihydroisochinolinspektrum (Abb. 10) und reduzierte neutrale methanolische Silbernitratlösung spontan. Sie wurde mit 1 n HCl ausgeschüttelt. Dabei färbte sich die saure Lösung vorübergehend rot, außerdem trat eine starke grüne Fluoreszenz auf. Das UV-Spektrum der sauren Lösung (Abb. 10) zeigte nach 30 minütigem Erwärmen im Wasserbad (Badtemperatur 80°) Maxima bei 249, 312 und 367 nm, Beweis für das Vorliegen einer 3,4-Dihydroisochinoliniumverbindung.

27a) J. Knabe u. H.-D. Höltje, Tetrahedron Letters (London) 1969, 433.

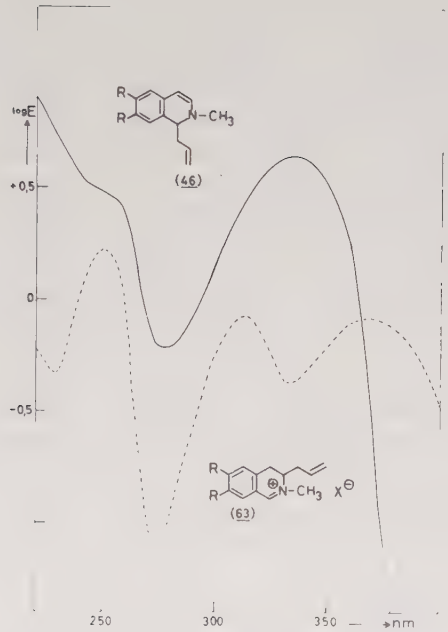
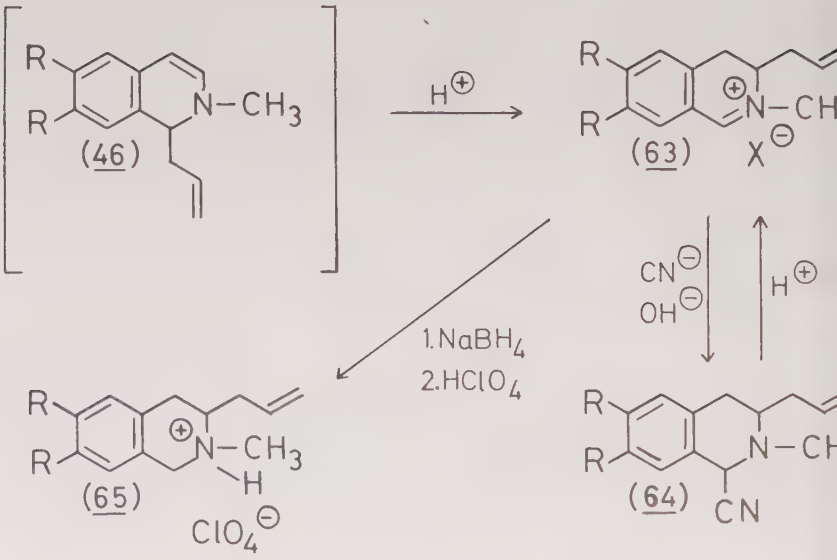


Abb. 10

Aufarbeitung nach dem in Abb. 4, S. 17 dargestellten Schema ergab in fast quantitativer Ausbeute das "Pseudocyanid" (64), das aus Äthanol in farblosen Nadeln vom Schmp. 75° kristallisierte.

Durch Natriumborhydridreduktion und Umsetzung mit Perchlorsäure konnte aus (63) das Tetrahydroisochinolin-perchlorat (65) hergestellt werden, das mit dem Perchlorat (47) isomer, aber nicht identisch ist. Der Mischschmelzpunkt von (65) mit (47) gab eine deutliche Depression, und die IR-Spektren beider Verbindungen sind verschieden. Somit darf auch in diesem Fall analog der Umlagerung von 2-Methyl-1,2-dihydropapaverin (1)[1] auf eine Wanderung des Allylrestes von der

1- in die 3-Position geschlossen werden.



Die oben als Nebenreaktion der 1,2-Dihydroisochinolin-Umlagerung beschriebene Eliminierung des C-1-Substituenten unter Aromatisierung des Heterozyklus konnte in diesem Fall nicht nachgewiesen werden.

5. Zusammenfassung

Da 1-Benzyl-1,2-dihydroisochinoline mit Säuren glatt die 1,2-Dihydroisochinolin-Umlagerung erleiden, wurde als vinyloge Verbindung 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-cinnamyl-1,2-dihydroisochinolin (50) synthetisiert und mit 1 n HCl behandelt. Dabei trat ebenfalls Umlagerung ein. In 80 proz. Ausbeute konnte 6,7-Dimethoxy-2-methyl-3-cinnamyl-3,4-dihydroisochinolinium-perchlorat (51) isoliert werden. Als Nebenreaktion wurde in einer Quote von 10% Eliminierung des Cinnamylrestes unter Aromatisierung des Heterozyklus nachgewiesen.

Als vinyloges 1-Phenyl-1,2-dihydroisochinolin wurde 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-styryl-1,2-dihydroisochinolin (59) hergestellt. Bei der Behandlung mit 1 n HCl kam es analog der Reaktion der Phenylverbindung mit verdünnten Säuren nicht zur Umlagerung, sondern zur Disproportionierung. Dabei wurden neben dem 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-styryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (38) zwei isomere Isochinoliniumsalze erhalten, die auf spektroskopischem Wege, sowie durch Hydrierung zu 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-phenyläthyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (62) als die cis- und trans-6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-styryl-isochinolinium-perchlorate (60) und (40) identifiziert werden konnten.

Mit der Umlagerung von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-allyl-1,2-dihydroisochinolin (46) wurde der erste Fall einer 1,2-Dihydroisochinolin-Umlagerung aufgefunden, in dem ein aliphatischer Rest wandert[27b]. Die Umlagerung verlief erstaunlich glatt in praktisch quantitativer Ausbeute.

27b) Nach Abschluß unserer Untersuchungen erschien eine Publikation von M. Sainsbury, D.W. Brown, S.F. Dyke, R.G. Kinsman u. B.J. Moon in Tetrahedron (London) 24, 6695 (1968), in der über die Umlagerung der entsprechenden methoxylfreien 1-Allylverbindung berichtet wird.

In der vorliegenden Arbeit konnte nachgewiesen werden, daß die 1,2-Dihydroisochinolin-Umlagerung nicht auf tertiäre 1-Benzyl-1,2-dihydroisochinoline beschränkt ist. Die Umlagerung tritt vielmehr immer dann ein, wenn ein C 1-Substituent vorliegt, der ein mesomeriestabilisiertes Radikal bilden kann.

Wir danken dem Verband der Chemischen Industrie, Fonds der Chemischen Industrie, für die finanzielle Förderung dieser Untersuchungen. Der Firma Deutsche Hoffmann-La Roche AG, Grenzach, danken wir für die Überlassung von Homoveratrylamin.

Der Deutschen Forschungsgemeinschaft bin ich für ein Stipendium zu großem Dank verpflichtet.

6. Beschreibung der Versuche

1.) N-[2-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-äthyl]-styrylessigsäure-amid (17).

300 g Bernsteinsäure wurden in 900 ml Methanol unter Erwärmen gelöst und unter Rühren und Eiskühlung mit 500 ml 40 proz. Natronlauge versetzt. Beim Erkalten kristallisierte Natriumsuccinat aus, das 12 Std. bei 140° getrocknet wurde.
Ausbeute: 389 g = 94% d.Th.

Viermal je 81 g Natriumsuccinat, 53 g Benzaldehyd und 51 g Acetanhydrid wurden gemischt und 3 Std. auf 180° erhitzt (Ölbad). Das dunkelbraun gefärbte Reaktionsprodukt wurde mit 1 l Wasser ausgekocht, die Lösung vom teerigen Rückstand abfiltriert und mit Äther gewaschen, dann mit Salzsäure die Phenylparaconsäure (13) ausgefällt und durch Umkristallisation aus Wasser gereinigt.
Ausbeute: 60 g = 15% d.Th.

60 g gut getrocknete Phenylparaconsäure (13) wurden in einer Destillationsapparatur unter Wasserstrahlvak. trocken erhitzt (Metallbad 300°). In einer eisgekühlten Vorlage sammelte sich Styrylessigsäure (14) als rasch kristallisierendes Öl. Aus Schwefelkohlenstoff kristallisiert sie in langen, derben farblosen Nadeln vom Schmp. 87° (Lit.[10] Schmp.: 86°).
Ausbeute: 35,4 g = 75% d.Th.

15 g Styrylessigsäure (14) wurden bei Raumtemperatur mit 17 g Thionylchlorid (50% Überschuß) umgesetzt. Die klare Lösung wurde mit Benzol verdünnt und das Lösungsmittel zusammen mit überschüssigem Thionylchlorid i.Vak. abdestilliert. Der Rückstand erstarrte kristallin und wurde aus Petroläther umkristallisiert. Styrylessigsäurechlorid (15) bildet farblose Nädelchen vom Schmp. 42° (Lit.[11] Schmp.: 42°).
Ausbeute: 16,5 g = 95% d.Th.

17,5 g Homoveratrylamin wurden nach Schotten-Baumann[28] mit 100 ml 2 n KOH gemischt und unter Eiskühlung und Rühren tropfenweise mit einer Lösung von 16 g Styrylessigsäurechlorid (15) in 20 ml Benzol versetzt. Gegen Ende der Reaktion fiel das Amid (17) in fester Form aus. Nach Umkristallisieren aus Methanol bildet es feine farblose Nadeln vom Schmp. 107°.
Ausbeute: 25 g = 80% d.Th.

λ_{Max}^{MeOH} : 252 nm ($\log \varepsilon = 4{,}28$); 282 nm (3,57).

$C_{20}H_{23}NO_3$ (325,4)	Ber.:	C 73,82	H 7,13	N 4,3
	Gef.:	C 73,70	H 7,18	N 4,3

2.) 6,7-Dimethoxy-1-cinnamyl-isochinolin (22).

80 g Veratrumaldehyd wurden in 32 g Nitromethan und 160 ml Äthanol gelöst, eisgekühlt und mit einer ebenfalls eisgekühlten Lösung von 40 g Kaliumhydroxid in 60 ml Wasser und 120 ml Äthanol gemischt. Die Mischung blieb 15 Min. im Eisbad stehen und wurde dann in 1 l 25 proz. Salzsäure eingerührt, wobei das Nitrostyrol (19) ausfiel. Aus Petroläther kristallisiert (19) in gelben Plättchen vom Schmp. 140°. (Lit.[28][29] Schmp.: 140°).
Ausbeute: 71 g = 70% d.Th.

Eine eisgekühlte Suspension von 52 g (19) wurde unter starkem Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit einer gekühlten Lösung von 54 g Natrium in 600 ml Methanol versetzt. Es wurde 30 Min. gerührt und dann die klare gelbe Lösung tropfenweise mit Eisessig bis zur schwach sauren Reaktion (pH 5) versetzt. Aus der weiterhin eisgekühlten Lösung kristallisierte 2-Nitro-1-methoxy-1-(3'-4'-dimethoxyphenyl)-äthan in blaßgelben Rhomben vom Schmp. 107° (Lit.[29] Schmp. 108-109°).
Ausbeute: 54 g = 90% d.Th.

28) C. Mannich u. O. Walther, Arch.Pharmaz. 265, 8 (1927).
29) K. Rosenmund, Ber.dtsch.chem.Ges. 43, 3415 (1910).

33 g 2-Nitro-1-methoxy-1-(3',4'-dimethoxyphenyl)-äthan wurden in 250 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst und unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise innerhalb 1 Std. zu einer Suspension von 15 g $LiAlH_4$ in 250 ml abs. Tetrahydrofuran gegeben. Danach wurde noch 2 Std. unter Rückfluß auf dem Wasserbad gekocht. Nach Abkühlen des Reaktionsgemisches wurde das überschüssige $LiAlH_4$ unter Eiskühlung mit wässrigem Tetrahydrofuran zersetzt und der Hydroxidniederschlag dreimal mit je 100 ml Tetrahydrofuran extrahiert. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels erhielt man 2-Methoxy-2-(3',4'-dimethoxyphenyl)-äthylamin (20) als hellgelbes Öl, das durch Destillation wasserhell gewonnen werden konnte.
Ausbeute: 26,9 g = 95% d.Th.

26,9 g (20) wurden nach Schotten-Baumann[28] mit 100 ml 2 n KOH gemischt und wie unter 1.) beschrieben mit einer Lösung von 20 g Styrylessigsäurechlorid in 35 ml Benzol versetzt. Das Amid (21) wurde dem Reaktionsgemisch mit Benzol entzogen, die benzolische Lösung mit 2 n HCl und anschließend mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und dann das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. N-[2-Methoxy-2-(3',4'-dimethoxyphenyl)-äthyl]-styrylessigsäureamid (21) fiel als Öl an und wurde sofort zum Ringschluß eingesetzt.

40,8 g (21) wurden in 250 ml abs. Benzol gelöst, mit 40 g $POCl_3$ versetzt und 1 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend gekocht. Die rotbraune Reaktionslösung wurde in 300 ml Petroläther gegossen, der braune ölige Niederschlag mit 1 l Wasser ausgekocht und die saure Lösung durch Ausschütteln mit Benzol gereinigt. (22) wurde mit Ammoniak gefällt und in Benzol geschüttelt. Aus Cyclohexan/Essigester kristallisiert 6,7-Dimethoxy-1-cinnamyl-isochinolin (22) in hellgelben Stäbchen vom Schmp. 129-131°.
Ausbeute: 5,8 g = 16,5% d.Th.

λ_{Max}^{MeOH} : 239 nm (log ε = 4,80); 314 nm (3,49); 327 nm (3,59).

$C_{20}H_{19}NO_2$ (305,4)	Ber.:	C 78,70	H 6,27	N 4,59
	Gef.:	C 78,10	H 6,18	N 4,60

3.) 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-cinnamyl-isochinolinium-jodid (23).

5,8 g Isochinolinbase (22) wurden in 30 ml Aceton gelöst, mit 6 g Methyljodid versetzt und 1 Std. auf dem Wasserbad rückfließend gekocht. Beim Abkühlen kristallisierte (23) in feinen gelben Nadeln vom Schmp. 198-199°.
Ausbeute: 6 g = 71% d.Th.
λ_{Max}^{MeOH} : 258 nm (log ε = 4,59); 322 nm (3,93).

$C_{21}H_{22}NO_2J$ (447,3)	Ber.:	C 56,39	H 4,96	N 3,13
	Gef.:	C 56,30	H 4,95	N 3,20

4.) 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-cinnamyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-perchlorat (24).

1 g Immoniumjodid (23) wurde in 20 ml einer Mischung Methanol/Phosphatpuffer pH 6,9 (1:1) gelöst und mit Natriumborhydrid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser verdünnt, anschließend das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und die Base in Äther geschüttelt. Das anfallende Öl wurde in Methanol gelöst und mit Perchlorsäure (24) gefällt, das aus Methanol/Äther in fedrigen farblosen Nadeln vom Schmp. 99-100° kristallisiert.
Ausbeute: 0,9 g = 91% d.Th.
λ_{Max}^{MeOH} : 250 nm (log ε = 4,25); 284 nm (3,64).

$\tilde{\nu}_{Max}^{KBr}$: 3405 cm^{-1} (Kristallwasser)

$C_{21}H_{26}NO_6Cl \cdot 1/2\ H_2O$ (432,9)

Ber.:	C 58,30	H 6,29	N 3,24
Gef.:	C 58,30	H 6,27	N 3,00

5.) 1-(3',4'-Dimethoxyphenyl)-6-phenyl-3-aza-hexadien(3,5) (26).

9 g frisch destilliertes Homoveratrylamin wurden unter Rühren und Eiskühlung mit 6,5 g ebenfalls frisch destilliertem Zimtaldehyd gemischt. Das Reaktionsgemisch erstarrte rasch kristallin. Aus Äthanol/Wasser kristallisiert (26) in langen schwach gelben Nadeln vom Schmp. 81,5°.
Ausbeute: 15 g = 97% d.Th.

λ_{Max}^{MeOH} : 223 nm ($\log \varepsilon$ = 4,35); 230 nm (4,30); 285 nm (4,53).

$C_{19}H_{21}NO_2$ (295,4)

Ber.:	C 77,26	H 7,17	N 4,74
Gef.:	C 77,00	H 7,15	N 4,40

6.) 6,7-Dimethoxy-1-styryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (27).

15 g Azomethin (26) wurden in 100 ml 25 proz. Salzsäure gelöst und unter starkem Rühren 2 Std. bei 80° im Wasserbad erwärmt. Die dunkelbraune klare Lösung wurde mit Benzol gewaschen, mit Natriumhydrogenkarbonat alkalisiert und (27) in Äther geschüttelt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieb (27) als Öl zurück, das aus Methanol in feinen farblosen Nadeln kristallisiert.
Ausbeute: 7,9 g = 52,5% d.Th.; Schmp.: 139,5°.

λ_{Max}^{MeOH} : 254 nm ($\log \varepsilon$ = 4,30); 282 nm (3,61).

$C_{19}H_{21}NO_2$ (295,4)

Ber.:	C 77,26	H 7,17	N 4,74
Gef.:	C 77,20	H 7,09	N 4,80

7.) 6,7-Dimethoxy-1-(2'-phenyläthyl)-3,4-dihydroisochinolin (33).

10 g Zimtsäure wurden mit 1 g 10 proz. Palladium/Kohle in 50 ml Methanol hydriert. Die berechnete Menge Wasserstoff (1540 ml) war nach 30 Min. aufgenommen. Zur Verseifung des entstandenen Esters wurde mit Natronlauge erhitzt, das Lösungsmittel abdestilliert und nach Verdünnen mit Wasser die Hydrozimtsäure mit Salzsäure gefällt und in Äther geschüttelt. Aus Ligroin kristallisiert sie in farblosen Nadeln von Schmp. 47° (Lit.[30] Schmp. 47°).
Ausbeute: 8, 5 g = 84% d.Th.

8,5 g Hydrozimtsäure wurden mit 10g Thionylchlorid (50% Überschuß) und einigen Tropfen Dimethylformamid[31] als Katalysator 45 Min. auf dem Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend gekocht. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch in Benzol aufgenommen und zusammen mit überschüssigem Thionylchlorid das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Das Hydrozimtsäurechlorid wurde in abs. Benzol gelöst und unter Rühren und Eiskühlung zu einer Lösung von 10 g Homoveratrylamin in 50 ml abs. Benzol (Zusatz von 7,5 g wasserfreiem Natriumkarbonat) getropft. Anschließend wurde noch 1 Std. bei Raumtemperatur und dann noch 2 Std. bei Siedetemperatur weitergerührt. Nach Absaugen von den anorganischen Salzen und Einengen der benzolischen Lösung fiel das Säureamid (32) in farblosen Nadeln vom Schmp. 128° an (Lit.[32] Schmp.: 128°).
Ausbeute: 12 g = 69% d.Th.

6 g Säureamid (32) wurden mit 6 g $POCl_3$ in 50 ml abs. Benzol 1 Std. auf dem Wasserbad unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend gekocht. Das Lösungsmittel und der Überschuß an $POCl_3$ wurden i.Vak. abdestilliert, der Rückstand in 2 n HCl gelöst und die saure Lösung mit Benzol gewaschen. Dann wurde

30) C. Kelber, Ber.dtsch.chem.Ges. 49, 59 (1916).
31) Organikum, VEB Dtsch.Verlag d.Wiss., 3.Aufl. 1964, S. 387.
32) H. Roloff, Dissertation Braunschweig 1964.

(33) mit Ammoniak gefällt, in Äther geschüttelt, die ätherische Lösung über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Aus Methanol kristallisiert (33) in farblosen Plättchen vom Schmp. 92° (Lit.[33] Schmp.: 91-92°). Ausbeute: 5,5 g = 96% d.Th.

8.) Palladiummohr[13]

3,4 g Palladiumchlorid (entsprechend 2 g Palladium) wurden unter Erwärmen in 50 proz. Salzsäure gelöst. Nach dem Erkalten wurde die Lösung mit 25 ml 35 proz. Formaldehydlösung gemischt, auf -10° abgekühlt und unter starkem Rühren mit 50 g 50 proz. Kalilauge versetzt, wobei sich die Temperatur zwischen 0 - 3° bewegte. Das Palladium setzte sich sogleich klar ab. Es wurde noch 15 Min. auf 60° erwärmt, wobei sich die anfangs braungelbe Lösung entfärbte. Nach Abfiltrieren und gründlichem Waschen mit warmem Wasser wurde das Präparat i.Vak. getrocknet und verschlossen aufbewahrt.

9.) 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-(2'-phenyläthyl)-isochinolinium-perchlorat (31).

5,5 g (33) wurden in 40 ml Tetralin gelöst und mit 0,5 g Palladiummohr[13] 3 Std. unter Rückfluß erhitzt. Der Katalysator wurde von der heißen Lösung abfiltriert, nach dem Erkalten die Lösung mit Äther verdünnt und viermal mit je 50 ml 2 n HCl ausgeschüttelt. Die saure Lösung wurde mit Benzol gewaschen und mit Ammoniak alkalisiert. Die ausgeschiedene Base (29) kristallisiert in feinen farblosen Nadeln. Schmp. 103 - 104°. (Lit.[33] Schmp.: 103-105°).
Ausbeute: 5 g = 92% d.Th.

5 g Isochinolinbase (29) wurden in 40 ml Aceton/Methanol (3:1) gelöst und mit 5 g Methyljodid 1 Std. auf dem Wasserbad unter Rückfluß gekocht. Beim Abkühlen der Reaktionslösung kristallisierte (30) in farblosen Prismen die nach Umkristallisation aus Methanol bei 200 - 201° schmolzen (Lit.[32] Schmp.: 201°).
Ausbeute: 4 g = 56% d.Th.

33) M. Levy, Farmatsiya (Sofia) 1961, 4, 25-30; C.A. 56, 11569 (1962).

0,5 g Immoniumjodid (30) wurden in wenig Wasser gelöst. Auf Zusatz von Perchlorsäure fiel (31) als weißer Niederschlag. Aus Methanol kristallisierten weiße Nadeln vom Schmp. 182° (Lit.[2] Schmp.: 175°).

λ_{Max}^{MeOH} : 259 nm ($\log \epsilon$ = 4,59); 325 nm (3,81).

$C_{20}H_{22}NO_6Cl$ (407,9)	Ber.:	C 58,89	H 5,44	N 3,43
	Gef.:	C 58,70	H 5,46	N 3,30

10.) N-[2-(3',4'-Dimethoxyphenyl)äthyl]-zimtsäureamid (34).

37,5 g Zimtsäure wurden unter Zusatz einiger Tropfen Dimethylformamid[31] als Katalysator mit 40 g Thionylchlorid unter Feuchtigkeitsausschluß auf 50° bis zum Verschwinden der Zimtsäure erwärmt. Dann wurde das Reaktionsgemisch mit abs. Benzol aufgenommen und anschließend das Lösungsmittel mit dem überschüssigen Thionylchlorid i.Vak. abdestilliert. Das Zimtsäurechlorid wurde in 30 ml Benzol gelöst und unter Eiskühlung und Rühren rasch zu einer Mischung von 40 g Homoveratrylamin mit 200 ml 2 n KOH getropft. Gegen Ende der Reaktion fiel das Amid (34) fest aus. Aus Methanol kristallisieren feine weiße Nadeln vom Schmp. 125°.
Ausbeute: 75 g = 95% d.Th.

λ_{Max}^{MeOH} : 277 nm ($\log \epsilon$ = 4,43).

$C_{19}H_{21}NO_3$ (311,4)	Ber.:	C 73,30	H 6,80	N 4,5
	Gef.:	C 73,30	H 6,86	N 4,4

11.) 6,7-Dimethoxy-1-styryl-3,4-dihydroisochinolin (35).

70 g (34) wurden in 350 ml abs. Benzol gelöst und mit 95 g $POCl_3$ 1 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend gekocht. Die Reaktionslösung wurde in 500 ml Petroläther eingegossen, dabei fiel (35)-Hydrogenchlorid als kristallisierendes orangegelbes Öl aus. Nach Reinigung über Aktiv-

kohle kristallisierte (35)-Hydrogenchlorid aus einer methanolischen Lösung in derben gelben Stäbchen vom Schmp. 178-180°.
Ausbeute: 57 g = 77% d.Th.

λ_{Max}^{MeOH} : 237 nm ($\log\varepsilon$ = 3,97); 342 nm (4,34).

$C_{19}H_{20}NO_2Cl$ (329,8)	Ber.:	C 69,19	H 6,11	N 4,25
	Gef.:	C 69,00	H 6,08	N 4,10

12.) 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-styryl-3,4-dihydroisochinolinium-jodid (36).

20 g (35)-Hydrogenchlorid wurden in wenig Wasser gelöst, die freie Base mit Ammoniak gefällt und in Benzol geschüttelt. Nach Trocknen der benzolischen Lösung über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert, die dunkelgrüne ölige Base in wenig Aceton/Methanol (2:1) aufgenommen und mit 18 g Methyljodid 1 Std. rückfließend gekocht. Auf Zusatz von abs. Äther kristallisierte (36) in orangefarbenen Nadeln vom Schmp. 170-171°.

Ausbeute: 17 g = 65% d.Th.

λ_{Max}^{MeOH} : 269 nm ($\log\varepsilon$ = 3,99); 326 nm (4,36).

$C_{20}H_{22}NO_2J$ (435,2)	Ber.:	C 55,18	H 5,09	N 3,22
	Gef.:	C 54,80	H 5,02	N 3,10

13.) 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-styryl-3,4-dihydroisochinolinium-perchlorat (37).

2 g Immoniumjodid (36) wurden in wenig Wasser gelöst. Auf Zusatz von Perchlorsäure fiel (37) als amorpher Niederschlag. Nach Umkristallisation aus Methanol bildet es gelbe Nadeln vom Schmp. 172-173°.

λ_{Max}^{MeOH} : 248 nm (logε = 4,06); 271 nm (4,00); 327 nm (4,37).

$C_{20}H_{22}NO_6Cl$ (407,9)	Ber.:	C 58,90	H 5,44	N 3,43
	Gef.:	C 59,60	H 5,40	N 3,30

14.) 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-styryl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (38).

5 g Immoniumjodid (36) wurden in 50 ml einer Mischung Methanol/Phosphatpuffer pH 6,9 (1:1) gelöst und unter Eiskühlung mit Natriumborhydrid hydriert. Das Tetrahydroisochinolin (38) fiel aus der Reaktionslösung in farblosen Nadeln aus. Aus Methanol umkristallisiert bildet es derbe farblose Nadeln vom Schmp. 143,5°.
Ausbeute: 3 g = 85% d.Th.

λ_{Max}^{MeOH} : 254 nm (logε = 4,36); 382 nm (3,81).

$C_{20}H_{23}NO_2$ (309,4)	Ber.:	C 77,64	H 7,49	N 4,53
	Gef.:	C 77,40	H 7,61	N 4,50

15.) 6,7-Dimethoxy-1-styryl-isochinolin (28).

49 g 2-Methoxy-2-(3',4'-dimethoxyphenyl)-äthylamin (20) wurden nach Schotten-Baumann[28] mit 250 ml 2 n KOH gemischt und unter Rühren und Eiskühlung tropfenweise mit einer Lösung von 35 g Zimtsäurechlorid in 30 ml Benzol versetzt. Anschließend wurde noch 1/2 Std. weitergerührt und das Amid (39) in Benzol geschüttelt. Die benzolische Lösung wurde mit 2 n HCl und dann mit Wasser bis zur neutralen Reaktion gewaschen. Nach Trocknen der benzolischen Lösung über Natriumsulfat wurde das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. N-[2-Methoxy-2-(3',4'-dimethoxyphenyl)-äthyl]-zimtsäureamid (39) fiel als Öl an und wurde sofort zum Ringschluß eingesetzt.
Ausbeute: 70 g = 97% d.Th.

70 g Amid (39) wurden in 600 ml abs. Benzol gelöst und mit 95 g $POCl_3$ 1 Std. unter Feuchtigkeitsausschluß rückfließend gekocht. Die Reaktionslösung wurde in 1 l Petroläther eingegossen, das abgeschiedene braunrote Öl mit Wasser ausgekocht, die saure Lösung mit Benzol gewaschen und (28) mit Ammoniak gefällt. Die Base wurde in Benzol geschüttelt und das Lösungsmittel nach Trocknen über Natriumsulfat i.Vak. abdestilliert. 1-Styryl-isochinolin (28) kristallisiert aus Methanol in gelben Stäbchen vom Schmp. 169°.
Ausbeute: 13 g = 22% d.Th.

λ_{Max}^{MeOH} : 215 nm (logε = 4,45); 241 nm (4,40); 255 nm (4,45); 281 nm (4,37); 355 nm (4,25).

$C_{19}H_{17}NO_2$ (291,4)	Ber.:	C 78,33	H 5,88	N 4,81
	Gef.:	C 78,40	H 5,96	N 4,50

16.) 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-styryl-isochinolinium-jodid (41).

11 g Isochinolinbase (28) wurden in 80 ml Aceton/Methanol(1:1) gelöst und mit 11 g Methyljodid 1 Std. auf dem Wasserbad rückfließend gekocht. Beim Abkühlen kristallisierte (41) in rotgelben Nadeln vom Schmp. 185-186°.
Ausbeute: 12,5 g = 77% d.Th.

λ_{Max}^{MeOH} : 227 nm (logε = 4,56); 259 nm (4,55); 308 nm (4,09); 353 nm (3,99).

$C_{20}H_{20}NO_2J$ (433,3)	Ber.:	C 55,44	H 4,65	N 3,23
	Gef.:	C 55,20	H 4,57	N 3,40

17.) 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-styryl-isochinolinium-perchlorat (40).

1 g Immoniumjodid (41) wurde in wenig Methanol gelöst. Auf Zusatz von Perchlorsäure fiel das Immoniumperchlorat (40) amorph an. Aus Methanol kristallisieren feine hellgelbe Nadeln vom Schmp. 204-205°.

λ_{Max}^{MeOH} : 229 nm ($\log \varepsilon$ = 4,49); 260 nm (4,53); 305 nm (4,16); 359 nm (4,07).

$C_{20}H_{20}NO_6Cl$ (405,8) Ber.: C 59,19 H 4,97 N 3,45
Gef.: C 59,10 H 5,04 N 3,00

18.) 6,7-Dimethoxy-2-methyl-isochinolinium-perchlorat (48).

135 g Homoveratrylamin und 50 g Ameisensäure wurden 6 Std. im Ölbad (Badtemperatur 185°) erhitzt. Das resultierende Produkt wurde, nachdem die überschüssige Ameisensäure im Wasserstrahlvak. entfernt worden war, bei 1 Torr destilliert (Metallbad 255-260°). Die bei 215-220° übergehende Fraktion wurde aufgefangen. Das hochviskose Öl kristallisierte nach längerem Stehen in farblosen Drusen vom Schmp. 42° (Lit.[34] Schmp. 40-42°).
Ausbeute: 130 g = 84% d.Th.

Zum Ringschluß nach Haworth[35] wurden 130 g N-Formylhomoveratrylamid in 500 ml abs. Benzol gelöst und mit 200 ml $POCl_3$ 1 Std. rückfließend gekocht. Die erkaltete Reaktionslösung wurde in 1 l Petroläther eingegossen, der Bodensatz in heißem Wasser gelöst, die saure Lösung mit Benzol gewaschen, dann mit Natronlauge alkalisiert und die abgeschiedene ölige Base (43) in Äther geschüttelt. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels fiel 6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinolin (43) als Öl an.
Ausbeute: 81 g = 68% d.Th.

34) E. Späth u. N. Polgar, Mh.Chem. 51, 195 (1929).
35) R.D. Haworth, J.chem.Soc.(London) 1927, 2283.

80 g (43) wurden mit 12 g Palladiummohr[13] in 600 ml Tetralin 2,5 Std. rückfließend erhitzt. Die Lösung wurde nach dem Abkühlen mit Äther verdünnt und viermal mit je 200 ml 2 n HCl extrahiert. Die salzsaure Lösung wurde mit Benzol gewaschen, mit Ammoniak alkalisiert und (44) in Äther geschüttelt. Aus Äther kristallisiert 6,7-Dimethoxy-isochinolin (44) in weißen Nadeln vom Schmp. 93° (Lit.[34)36] Schmp.: 93 - 94°).
Ausbeute: 77 g = 97% d.Th.

77 g Isochinolinbase (44) wurden in wenig Aceton gelöst und mit einem Überschuß Methyljodid bei Raumtemperatur umgesetzt. Das Immoniumjodid (45) kristallisiert in hellgelben Nadeln vom Schmp. 235° (Lit.[37] Schmp.: 236-237°).
Ausbeute: 80 g = 60% d.Th.

2 g Immoniumjodid (45) wurden in wenig wässrigem Methanol gelöst. Auf Zusatz von Perchlorsäure kristallisierte das Perchlorat (48) in farblosen Nadeln vom Schmp. 293-294° (Lit.[3] Schmp.: 295-297°).

19.) 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin (49).

5 g Immoniumjodid (45) wurden in 20 ml eines Gemisches von Methanol/Phosphatpuffer pH 6,9 (1:1) gelöst und unter Rühren mit Natriumborhydrid umgesetzt. (49) kristallisiert aus Methanol in filzigen farblosen Nadeln vom Schmp. 59-60°.

λ_{Max}^{MeOH} : 283 nm ($\log \varepsilon = 3{,}63$).

$C_{12}H_{17}NO_2$ (207,3)	Ber.:	C 69,54	H 8,27	N 6,76
	Gef.:	C 69,50	H 8,48	N 6,90

36) L. Rügheimer u. P. Schön, Ber.dtsch.chem.Ges. 42, 2374 (1909).

37) H. Decker u. O. Koch, Ber.dtsch.chem.Ges. 38, 1739 (1905).

20.) 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-allyl-1,2,3,4-tetrahydro-isochinolin-perchlorat (47).

Zur Herstellung von Allylmagnesiumchlorid nach Kharash und Fuchs[15] wurden 7,4 g Magnesiumspäne mit 10 ml abs. Äther überschichtet und mit einer Lösung von 5,75 g Allylchlorid in 10 ml abs. Äther versetzt. Dann wurde 10 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Grignardreagenz fiel als weißes Pulver aus. Es wurde in 200 ml abs. Tetrahydrofuran gelöst, vom überschüssigen Magnesium abgetrennt und rasch zu einer eisgekühlten und stark gerührten Suspension von 5 g Immoniumjodid (45) in 40 ml Äther/Tetrahydrofuran (1:1) gegeben. Anschließend wurde noch 3 Std. rückfließend auf dem Wasserbad gekocht. Die Reaktionslösung wurde zum Hydrolysieren auf Eis gegossen, mit Natriumhydrogenkarbonat alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde durch Filtration über bas. Al_2O_3 Akt.St.I gereinigt und getrocknet, das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert und das Dihydroisochinolin (46) als farbloses Öl erhalten.
Ausbeute: 2,5 g = 66% d.Th.

(46) wurde in 30 ml einer Mischung Methanol/Phosphatpuffer pH 6,9 (1:1) aufgenommen und mit Natriumborhydrid versetzt. Die Reaktionslösung wurde mit Wasser verdünnt, das Methanol i.Vak. abdestilliert und die Base mit Äther aufgenommen. Nach Entfernen des Lösungsmittels blieben 2 g eines farblosen Öles zurück, das in Methanol gelöst und mit Perchlorsäure umgesetzt wurde. 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-allyl-1,2,3,4-tetrahydroisochinolin-perchlorat (47) kristallisiert aus Methanol in farblosen Plättchen vom Schmp. 199-200°.
Ausbeute: 2 g = 56% d.Th.

λ_{Max}^{MeOH} : 232 nm ($\log \varepsilon = 3{,}79$); 284 nm (3,40).

$C_{15}H_{22}NO_6Cl$ (347,8)	Ber.:	C 51,80	H 6,38	N 4,03
	Gef.:	C 51,60	H 6,44	N 3,80

21.) Herstellung von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-cinnamyl-1,2-dihydroisochinolin (50) und Behandlung mit 1 n HCl.

Zur Herstellung von Cinnamylchlorid nach Gilman und Harris[19] wurden unter Eiskühlung 128,7 g Thionylchlorid zu einer Lösung von 93 g Pyridin in 100 ml Chloroform gegeben. Dazu wurde innerhalb 1,5 Std. eine Lösung von 121 g Zimtalkohol in 100 ml Chloroform getropft. Anschließend wurde noch 1 Std. rückfließend gekocht, danach mit viermal je 50 ml Wasser das Pyridiniumchlorid extrahiert, die Lösung über $CaCl_2$ getrocknet, im Wasserstrahlvak. das Chloroform abdestilliert und dann das Cinnamylchlorid i.Vak. bei 2 Torr destilliert. Die zwischen 86-87° übergehende Fraktion wurde aufgefangen (Lit.[19] $Sdp._2$: 86-87°).
Ausbeute: 113,4 g = 83% d.Th.

10 g Magnesiumspäne wurden mit 20 Tropfen frisch destilliertem Cinnamylchlorid versetzt. Nach Einsetzen der Reaktion wurde innerhalb 2,5 Std. eine Lösung von 20 g Cinnamylchlorid in 180 ml abs. Äther zugetropft. Das Cinnamylmagnesiumchlorid fiel als grünlichgraues Pulver aus. Es wurde in wenig abs. Tetrahydrofuran gelöst, vom überschüssigen Magnesium dekantiert und rasch zu einer gerührten und eisgekühlten Suspension von 30 g gut getrocknetem und gepulvertem Immoniumjodid (45) in 50 ml abs. Tetrahydrofuran gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde noch 3 Std. rückfließend gekocht. Dann wurde mit Eis hydrolysiert, mit Natriumhydrogenkarbonat alkalisiert und die 1,2-Dihydroisochinolinbase (50) in Äther geschüttelt. Die ätherische Lösung wurde durch Filtration über bas. Al_2O_3 Akt St.I gereinigt und getrocknet und mit abs. Äther auf 500 ml verdünnt. 100 ml dieser Lösung wurden zur Gehaltsbestimmung eingedampft.
Gesamtausbeute an 1,2-Dihydroisochinolin (50) : 12,5 g = 42,5% d.Th.

Die restliche ätherische Lösung wurde viermal mit je 100 ml 1 n HCl ausgeschüttelt. Die salzsaure Lösung färbte sich vorübergehend stark rotviolett. Die dann gelbgefärbte Lösung wurde 1 Std. im Wasserbad (Badtemperatur 80°) erwärmt und nach dem Abkühlen mit Äther ausgeschüttelt. (UV-Spektrum Abb. 3, S. 16).

Aus der ätherischen Phase wurden 0,5 g eines farblosen Öles gewonnen, das stark nach Hyazinthen roch. Bei der Umsetzung mit einigen Tropfen Brom entstand unter heftiger Reaktion und Entfärbung des Broms eine kristalline Masse. Umkristallisation aus Methanol ergab derbe weiße Nadeln vom Schmp. 66,5°, die nach UV-Spektrum und Mischschmelzpunkt als α,β-Dibrompropylbenzol identifiziert werden konnten (Lit.[20] Schmp.: 66,5°).

Die saure Lösung wurde mit 90 ml 2 n NaOH versetzt, dann mit Natriumhydrogenkarbonat alkalisiert und mit Äther ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung reduzierte methanolische Silbernitratlösung. UV-Spektrum Abb. 3, S. 16 (1,2-Dihydroisochinolin). Nach Abdestillieren des Lösungsmittels wurden 1 g (10% d.Th.) Ausgangsenamin (50) zurückgewonnen.

In der wässrigen Phase fiel mit konz. Natriumcyanidlösung ein weißer Niederschlag, der in Äther geschüttelt werden konnte. Die ätherische Lösung wurde durch Filtration über bas.Al_2O_3 Akt.St.I gereinigt und getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und das ölige "Pseudocyanid" (52) aus Äthanol kristallin erhalten. Es bildet prismatische Nadeln vom Schmp. 99-100°.
Ausbeute: 8 g = 80% d.Th.

$C_{22}H_{24}N_2O_2$ (348,5)	Ber.:	C 75,83	H 6,94	N 8,04
	Gef.:	C 75,50	H 6,92	N 8,10

4 g (52) wurden in wenig 2 n HCl gelöst, mit Perchlorsäure versetzt und der entstandene Niederschlag aus Methanol umkristallisiert. (51) bildet sechseckige grüngelbe Plättchen

vom Schmp. 129-130°.
Ausbeute: 4,1 g = 85% d.Th.

λ_{Max}^{MeOH} : 248 nm ($\log\varepsilon$ = 4,54); 311 nm (3,98); 371 nm (3,92).

$C_{21}H_{24}NO_6Cl$ (421,9)	Ber.:	C 59,80	H 5,74	N 3,32
	Gef.:	C 59,58	H 5,77	N 3,00

3 g (51) wurden in wenig Methanol gelöst und mit Natriumborhydrid bis zur Entfärbung der gelben Lösung versetzt. Dann wurde mit Wasser verdünnt, das Methanol i.Vak. abdestilliert und die Base in Äther geschüttelt. Das anfallende farblose Öl wurde in wenig Methanol gelöst und mit Perchlorsäure versetzt. Aus Methanol/Äther kristallisiert (53) in feinen weißen Nadeln vom Schmp. 88-90°.
Ausbeute: 2,7 g = 90% d.Th.

λ_{Max}^{MeOH} : 246 nm ($\log\varepsilon$ = 4,30); 284 nm (3,65).

$C_{21}H_{26}NO_6Cl$ (423,9)	Ber.:	C 59,50	H 6,18	N 3,31
	Gef.:	C 59,00	H 6,11	N 3,30

Der Mischschmelzpunkt von (53) mit (24) zeigte eine deutliche Depression (Mischschmp.: 75-82°).

22.) Herstellung von 6,7-Dimethoxy-2-methyl-1-styryl-1,2-dihydroisochinolin (59) und Behandlung mit 1 n HCl.

9,5 g getrocknetes und gepulvertes Immoniumjodid (41) wurden in 500 ml abs. Äther suspendiert und die eisgekühlte Mischung unter Rühren mit 1 g $LiAlH_4$ versetzt. In Abständen von 6 Std. wurde noch zweimal je 1 g $LiAlH_4$ zugesetzt. Nach 30 Std. wurde die Reaktion abgebrochen, das überschüssige $LiAlH_4$ mit wasserhaltigem Äther zersetzt und von dem Hydroxidniederschlag

abgesaugt. Dieser wurde noch dreimal mit je 100 ml Äther ausgekocht. Die vereinigten ätherischen Lösungen (UV-Spektrum Abb. 6, S. 21) wurden mit abs. Äther auf 1000 ml verdünnt und 200 ml dieser Lösung zur Gehaltsbestimmung eingedampft.
Gesamtausbeute an 1,2-Dihydroisochinolin (59): 6 g = 89% d.Th.

Die restliche ätherische Lösung wurde dreimal mit je 150 ml 1 n HCl ausgeschüttelt und die braun gefärbte saure Lösung 1 Std. im Wasserbad (Badtemperatur 90°) erwärmt. UV-Spektrum der sauren Lösung Abb. 6, S. 21. Dabei trübte sich die Lösung, und eine größere Menge dunkelbraunes Harz wurde abgeschieden. Nach dem Abkühlen wurde die Lösung von den harzigen Rückständen abgetrennt und nach Zugabe von 200 ml 2 n NaOH mit Natriumhydrogenkarbonat alkalisiert. Die entstandene Trübung wurde in Äther geschüttelt, die ätherische Lösung durch Filtration über bas.Al_2O_3 Akt.St.I gereinigt und getrocknet. Das UV-Spektrum der ätherischen Lösung zeigte ein Maximum bei 255 nm und eine Schulter bei 285 nm (Abb. 7, S. 23, Styryl-tetrahydrobase). Nach Abdestillieren des Lösungsmittels blieben 1,9 g (= 32% d.Th.) gelbgefärbtes Öl zurück, das durch präparative Schichtchromatographie von Nebenprodukten (Ausgangsenamin) abgetrennt wurde.

Präp. Schichtchromatographie Kieselgel 1,8 mm/Fließmittel: Cyclohexan 15, Chloroform 15, Ligroin 15, Äthanol 5, Ammoniak q.s. Die ausgeschabte Zone wurde im Soxhlet mit Methanol eluiert. Aus der eingeengten methanolischen Lösung kristallisierten farblose Nadeln vom Schmp. 142-143°. Mischschmp. mit (38): 142,5°.

Die zurückbleibende wässrige Phase wurde durch Aufkochen mit Aktivkohle gereinigt, mit 2 n HCl angesäuert und mit Perchlorsäure versetzt. Es fielen 2,4 g (= 37% d.Th.) hellgelbes Perchlorat an. Bei der Umkristallisation aus Methanol

kristallisierte (60) in gelben Stäbchen vom Schmp. 174°.
UV-Spektrum Abb. 8, S. 24. Mischschmp. mit (40): 167-169,5°.

λ_{Max}^{MeOH} : 237 nm ($\log \varepsilon$ = 4,27); 266 nm (4,16); 314 nm (3,82); 376 nm (3,73).

$\tilde{\nu}_{Max}^{KBr}$: 3440 cm^{-1} (Kristallwasser)

$C_{20}H_{20}NO_6Cl \cdot H_2O$ (423,8) Ber.: C 56,68 H 5,23 N 3,31
Gef.: C 56,30 H 5,17 N 3,40

Anschließend konnten aus der Mutterlauge von (60) noch 0,2 g feine filzige hellgelbe Nadeln isoliert werden, die bei 205° schmolzen. Der Mischschmelzpunkt mit (40) gab keine Depression. Die IR- und UV-Spektren beider Verbindungen waren deckungsgleich.

0,3 g (60) wurden in 20 ml Methanol gelöst und tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von 1 g Natriumborhydrid in 20 ml Phosphatpuffer pH 6,9 gegeben. Es wurde noch 1 Std. bei Raumtemperatur weitergerührt, dann mit Wasser verdünnt, das Methanol i.Vak. abdestilliert und die Base in Äther geschüttelt. Aus Methanol kristallisiert (61) in weißen Drusen vom Schmp. 180°.
Ausbeute: 180 mg = 80% d.Th.

$C_{20}H_{23}NO_2$ (309,4) Ber.: C 77,60 H 7,49 N 4,53
Gef.: C 77,20 H 7,46 N 4,40

23.) Katalytische Mikrohydrierung von (38) und (61).

Zur Hydrierung wurde die verbesserte Mikrohydrierapparatur nach Breitschneider und Burger[38)39)] benutzt.

---

38) H. Breitschneider u. G. Burger, Chem.Fabrik 10, 124 (1937).

39) N. Clauson u. F. Limborg, Act.chem.scand. 1, 884 (1947).

a) Einwaage : 22,5 mg (38)
Katalysator : 20 mg Pd-Aktivkohle 10%
Lösungsmittel : Eisessig
Hydrierdauer : 3 Std.
H_2-Verbrauch bei 738,8 Torr, 24° : 1,82 ml
Ber. für 1 Mol H_2-Aufnahme (bei gleichen Verhältnisse) : 1,823 ml

Die essigsaure Lösung wurde mit Wasser verdünnt, mit 2 n NaOH alkalisiert und die Base in Äther geschüttelt. Aus Methanol kristallisierten derbe farblose Nadeln vom Schmp. 74,5°.
Der Mischschmelzpunkt mit (62) ergab keine Depression. Die IR- und UV-Spektren beider Verbindungen sind deckungsgleich.

b) Einwaage : 6 mg (61)
Katalysator : 10 mg Pd-Aktivkohle 10%
Lösungsmittel : Eisessig
Hydrierdauer : 2,5 Std.
H_2-Verbrauch bei 738,7 Torr, 23° : 0,484 ml
Ber. für 1 Mol H_2-Aufnahme (bei gleichen Verhältnissen) : 0,4845 ml

Nach der oben beschriebenen Aufarbeitung konnten aus Methanol derbe Nadeln vom Schmp. 74,5° isoliert werden. Der Mischschmelzpunkt mit (62) gab ebenfalls keine Depression.

24.) Behandlung von (46) mit 1 n HCl.

8 g (46) wurden in 100 ml 1 n HCl gelöst. Die Lösung färbte sich vorübergehend rot. Die dann orangegelbe Lösung wurde 30 Min. im Wasserbad (Badtemperatur 80°) erwärmt. Sie zeigte eine starke grüne Fluoreszenz. UV-Spektrum Abb. 10, S. 27. Nach dem Erkalten wurde mit 40 ml 2 n NaOH versetzt und mit Natriumhydrogenkarbonat alkalisiert. Auf Zusatz von konz. Natriumcyanidlösung fiel ein weißer Niederschlag, der in Äther geschüttelt wurde. Die ätherische Lösung wurde durch

Filtration über bas. Al_2O_3 Akt.St.I gereinigt und getrocknet. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels blieb das "Pseudocyanid" (64) als farbloses Öl zurück, das aus abs. Äther in kleinen Nädelchen kristallisiert, Schmp. 75°.
Ausbeute: 7,8 g = 92% d.Th.

λ_{Max}^{MeOH} : 249 nm ($\log\varepsilon$ = 4,36); 312 nm (4,02); 367 nm (4,03).

(6,7-Dimethoxy-3,4-dihydroisochinoliniumvbdg., da das "Pseudocyanid" in polaren Lösungsmitteln in das Immoniumsalz zurückverwandelt wird.)

$C_{16}H_{20}N_2O_2$ (272,4)	Ber.:	C 70,56	H 7,40	N 10,28
	Gef.:	C 70,40	H 7,54	N 9,90

3 g "Pseudocyanid" (64) wurden in 10 ml Methanol gelöst und mit einigen Tropfen 2 n HCl auf dem Wasserbad erwärmt. Die stark gelb gefärbte Lösung wurde mit 10 ml Phosphatpuffer pH 6,9 und dann mit Natriumborhydrid bis zur Entfärbung versetzt. Anschließend wurde mit Wasser verdünnt, das Methanol i.Vak. abdestilliert und die Base in Äther geschüttelt. Nach Trocknen durch Filtration über bas. Al_2O_3 Akt.St.I wurde das Lösungsmittel entfernt. Das anfallende Öl wurde in wenig Methanol gelöst und mit Perchlorsäure versetzt. Beim Verdünnen mit Äther fiel (65) in feinen farblosen Nadeln vom Schmp. 147-149° an.
Ausbeute : 2,8 g = 74% d.Th.

λ_{Max}^{MeOH} : 231 nm ($\log\varepsilon$ = 3,83); 285 nm (3,51).

$C_{15}H_{22}NO_6Cl$ (347,8)	Ber.:	C 51,80	H 6,38	N 4,03
	Gef.:	C 51,40	H 6,48	N 4,00

Der Mischschmelzpunkt von (65) mit (47) ergab eine deutliche Depression (Mischschmp.: 131-132°).

Die Elementaranalysen wurden im Institut für Organische Chemie der Universität des Saarlandes, Direktor Professor Dr. B. Eistert, nach der Methode von Walisch[40] ausgeführt.

Die IR-Spektren wurden im Beckman-Spektrophotometer IR 5A in KBr-Presslingen aufgenommen.
Die UV-Absorptionsspektren wurden im Zeiss Spektralphotometer PMQ II in Quarzküvetten, Schichtdicke 1 cm, gemessen. Als Lösungsmittel diente wasserfreies Methanol.

Die Schmelzpunkte wurden am Kofler-Heiztischmikroskop bestimmt, Mischschmelzpunkte im Linstroem-Schmelzpunktblock, sie sind unkorrigiert.

40) W. Walisch, Chem.Ber. 94, 2314 (1961).

7. Alphabetisches Literaturverzeichnis

14) S. Akabori u. K. Saito, Proc.Imp.Acad.Tokyo 6, 236 (1930).

9) A. Bischler u. E. Napieralski, Ber.dtsch.chem.Ges. 26, 1903 (1893).

38) H. Breitschneider u. G. Burger, Chem.Fabrik 10, 124 (1937).

39) N. Clauson u. F. Limborg, Act.chem.scand. 1, 884 (1947).

19) H. Decker u. O. Klauser, Ber.dtsch.chem.Ges. 37, 525(1904).

37) H. Decker u. O. Koch, Ber.dtsch.chem.Ges. 38, 1739 (1905).

23) A. Fozard u. C.K. Bradsher, J.org.Chemistry 31, 3683 (1966).

21) N.G. Gaylord, Reduction with complex metal hydrides, Interscience Publishers LTD, London 1956, p. 931.

18) H. Gilman u. S.A. Harris, J.Amer.chem.Soc. 53, 3541 (1931).

8) R. Grewe, W. Krüger u. E. Vangermain, Chem.Ber. 97, 119, (1964).

37) R.D. Haworth, J.chem.Soc. (London) 1927, 2283.

22) F.A. Hochstein u. W.G. Brown, J.Amer.chem.Soc. 70, 3484 (1948).

24) L. Horwitz, J.Amer.chem.Soc. 77, 1687 (1955).

10) H.W. Jayme u. R. Fittig, Liebigs Ann.Chem. 216, 113 (1883).

15) M.S. Karash u. C.F. Fuchs, J.org.Chemistry 9, 359 (1944).

30) C. Kelber, Ber.dtsch.chem.Ges. 49, 59 (1916).

6) J. Knabe u. K. Detering, Chem.Ber. 99, 2873 (1966).

27a) J. Knabe u. H.D. Höltje, Tetrahedron Letters (London) 1969, 433.

1) J. Knabe, J. Kubitz u. N. Ruppenthal, Angew.Chem. 75, 981 (1963); Angew.Chem.Internat.Edit. 2, 689 (1963); J. Knabe u. J. Kubitz, Arch.Pharmaz. 297, 129 (1964).

2) J. Knabe u. N. Ruppenthal, Naturwissenschaften 51, 482 (1964); Arch.Pharmaz. 299, 159 (1966).

4) W. Krause, Dissertation Saarbrücken 1969

33) M. Levy, Farmatsiya (Sofia) 1961, 4, 25-30; C.A. 56, 11569 (1962).

11) R.P. Lindstead u. L.T.D. Williams, J.chem.Soc.(London) 1926, 2741.

28) C. Mannich u. O. Walther, Arch.Pharmaz. 265, 8 (1927).

7) J.L. Neumeyer, J.org.Chemistry 33, 2890 (1968).

26) S.F.D. Orr, Spectrochim.Acta (London) 8, 218 (1956).

31) Organikum, VEB Dtsch.Verlag d.Wiss., 3. Aufl. 1964, S. 387.

5) H. Powilleit, Dissertation Saarbrücken 1969.

25) R.S. Rasmussen u. R.R. Brattain, J.chem.Physics 68, 283 (1945).

32) H. Roloff, Dissertation Braunschweig 1964.

29) K. Rosenmund, Ber.dtsch.chem.Ges. 43, 3415 (1910).

20) J. Rügheimer, Liebigs Ann.Chem. 172, 131 (1839).

36) L. Rügheimer u. P. Schön, Ber.dtsch.chem.Ges. 42, 2374 (1909).

27b) M. Sainsbury, D.W. Brown, S.F. Dyke, R.G. Kinsman u. B.J. Moon, Tetrahedron (London) 24, 6695 (1968).

17) H. Schmid u. P. Karrer, Helv.chim.Acta 32, 960 (1949).

3) K. Sierocks, Dissertation Saarbrücken 1968.

34) E. Späth u. N. Polgar, Mh.Chem. 51, 195 (1929).

40) W. Walisch, Chem.Ber. 94, 2314 (1961).

12) F.C. Weinbach u. W.H. Hartung, J.org.Chemistry 15, 676 (1950).

16) W.M. Whaley u. M. Meadow, J.chem.Soc. (London) 1953, 1067.

13) R. Willstätter u. E. Waldschmitz-Leitz, Ber.dtsch.chem. Ges. 54, 123 (1921).

Lebenslauf

Ich wurde am 28. Oktober 1939 als Sohn des Kaufmanns Hans Höltje und seiner Ehefrau Lieselotte, geb. Engelhardt, in Bad Lauterberg im Harz geboren. Ich besuchte vier Jahre die Grundschule und von Ostern 1950 ab das Johanneum (Oberschule) in Lüneburg, wo ich im Februar 1959 das Abitur ablegte. Anschließend leistete ich zwölf Monate Grundwehrdienst ab. Von April 1960 bis März 1962 war ich Praktikant in der Hirsch-Apotheke in Lüneburg und legte am 5. März 1962 vor dem Prüfungsausschuß in Lüneburg die Pharmazeutische Vorprüfung ab. Im Wintersemester 1962/63 begann ich mit dem Pharmaziestudium an der Technischen Hochschule Braunschweig, das ich am 20. Oktober 1965 mit der Pharmazeutischen Prüfung abschloß. Von November 1965 bis Juli 1966 war ich als Kandidat der Pharmazie in der Schwanen-Apotheke in Darmstadt-Eberstadt beschäftigt. Im September 1966 begann ich mit der Abfassung einer Dissertation unter Leitung von Herrn Professor Dr. J. Knabe am Institut für Pharmazeutische Chemie der Universität des Saarlandes. Meine Bestallung als Apotheker erhielt ich am 15. November 1966. Ab April 1967 war ich als wissenschaftliche Hilfskraft und seit 1. September 1967 bin ich als Verwalter der Dienstgeschäfte eines wissenschaftlichen Assistenten am genannten Institut tätig. Ich bin mit der Apothekerin Elke Höltje, geb. Müller, verheiratet.

ROTAPRINT-
OFFSET-
DRUCKEREI

Klein

6602 DUDWEILER Scheidter Straße 26
Tel. Sulzbach 7 32 84

IHR LIEFERANT FÜR DRUCKSACHEN ALLER ART